انتشارات

پارسیان دانش

مجموعه آموزشی

پذیرش دستیار تخصصی

درسنامه اندوکرینولوژی

بر اساس

سیسیل و هاریسون ۲۰۱۸

استاد:

دکتر مجتبی گرجی

فوق تخصص خون - استادیار دانشگاه

پارسیان دانش

عنوان و نام پدیدآور: درسنامه اندوکرینولوژی بر اساس سیسیل و هاریسون ۲۰۱۸/ تألیف کمیته علمی پارسیان دانش.
مشخصات نشر: تهران، پارسیان دانش، ۱۳۹۸
مشخصات ظاهری: ۱۴۰ص: مصور، جدول، نمودار
فروست: مجموعه آموزشی پذیرش دستیار تخصصی
شابک: ۴- ۹۰ -۷۷۰۱-۶۰۰-۹۷۸
وضعیت فهرست نویسی: فیپا
یادداشت: کتاب حاضر بر اساس کتاب: Harrison's principles of internal Andreoli and Caprenter's Cecil, Medicine , 20th. ed, 2018 essentials of medicine, 9th ed. 2016 است
موضوع: هورمون شناسی
موضوع: Endocrinology
شناسه افزوده: هریسون، تنسلی راندولف، ۱۹۰۰-۱۹۷۸ م. اصول طب داخلی هریسون
شناسه افزوده: سیسیل، راسل لافایت، ۱۸۸۱-۱۹۶۵ م. مبانی طب داخلی سیسیل
شناسه افزوده: انتشارات پارسیان دانش
رده بندی کنگره: RC 648
رده بندی دیویی: ۶۱۶/۴
شماره کتابشناسی ملی: ۵۷۸۶۱۷۸

عنوان : درسنامه اندوکرینولوژی بر اساس سیسیل و هاریسون ۲۰۱۸
تألیف : کمیته علمی پارسیان دانش
ناشر : پارسیان دانش
نوبت چاپ : اول
شمارگان: ۱۰۰۰ جلد
ویراست: اول
شابک: ۴- ۹۰ -۷۷۰۱-۶۰۰-۹۷۸
قیمت : ۱۵۰۰۰۰۰ ریال

نشانی : تهران ، سیدخندان ، تقاطع شریعتی ، ضلع شمال غربی ، ساختمان ۱۰۰۰ ، بلوک ۳ ، واحد ۳
تلفن : ۲۲۸۸۱۱۶۱ ، ۲۲۸۸۱۱۶۲
دورنگار : ۲۲۸۸۱۱۶۳
کانال تلگرام:telegram.me/Parsiandanesh
سایت: www.Parsiandanesh.com

بسمه تعالی

سخنی با همکاران گرامی؛

پارسیان دانش با بیش از ۱۵ سال تلاش پربار و مستمر در زمینه آمادگی آزمون پذیرش دستیار و پره‌انترنی، هر سال با بهره‌گیری از کوله‌بار تجربه‌های گران‌سنگ سال‌های گذشته از یکطرف، و استفاده از روش‌های نوین و برنامه‌ریزی منحصر به فرد از سویی دیگر ، مجموعه‌ایی کامل جامع و بهینه، به محضر همکاران تقدیم می‌کند. واقعیات امتحان دستیاری از جمله ؛ حجم بسیار بالای مطالب انتخاب شده در Textها، وجود نواقص و معایب متعدد ترجمه‌ها و خلاصه‌های موجود در بازار، تراکم بسیار بالا و رقابت شدید در امتحان، لزوم استفاده از مجموعه‌ای را گوشزد می‌کندکه قابلیت مطالعه سریع، دسته‌بندی مناسب، دوره‌های متعدد و البته صلاحیت علمی بالا داشته باشد.

«ما برآنیم که بهترین را به شما ارائه دهیم تا در موفقیت شما سهیم باشیم»

ویژگی‌های این کتاب (جزوه) که در اختیار شماست:

۱) حجم مناسب جزوات با قابلیت تکرار و مرور سریع
۲) جامعیت علمی، کامل و کافی طوری که نیاز همکاران از رجوع به text یا ترجمه‌ها و خلاصه‌های دیگر مرتفع می‌شود.
۳) تلفیق و دسته‌بندی مطالب گفته شده اساتید با کتاب
۴) فونت مناسب نوشته‌های جزوه با تأکیدات در موارد با اهمیت و وجود جداول والگوریتم‌های مهم جهت تسهیل در یادگیری
۵) رعایت تسلسل و توالی منطقی مطالب
۶) استفاده از مثال و اشکال مورد سئوال در حین تدریس
۷) مشخص شدن مطالب و تغییرات جدید بر حسب رفرنس
۸) استفاده از جمله بندی روان جهت درک راحت‌تر و مرور سریعتر
۹) استفاده از سئوالات پره‌انترنی، دستیاری و ارتقای سال‌های گذشته و سوالات تألیفی اساتید به صورت یک مجموعه تست همراه
۱۰) ارائه مجموعه خلاصه در خلاصه از همین جزوه جهت مرور هفته‌ی آخر

«آنچه برتو سودمند است، در حصولش اراده کن، پایداری و استقامت نما و از پروردگارت کمک بخواه»

«حضرت رسول اکرم(ص)»

مدیر مسئول پارسیان دانش : دکتر محمد رضا رستمی
ویرایش : کمیته علمی انتشارات پارسیان دانش
مدیر اجرایی پارسیان دانش : دکتر حسین رسول پناه

آشنایی با سامانه آزمونهای آزمایشی پارسیان دانش

همکار گرامی

با سلام؛

مفتخریم که شروع خدمت نوین دیگری از آموزشگاه عالی آزاد پارسیان دانش (رشته‌های پزشکی) را اعلام میداریم .

سامانه آزمونهای آزمایشی پارسیان دانش با هدف سنجش داوطلبانِ آزمونهای مختلف پزشکی، پیش از برگزاری آزمون رسمی توسط وزارت بهداشت طراحی گردیده است . با توجه به امکان حضور داوطلبان از سراسرکشور در آزمونهای هفتگی، این سامانه **قابلیت سنجش داوطلبان و مقایسه آنها** را به واقعی ترین شکل ممکن فراهم میسازد. توجه به این نکته مهم است که برای رسیدن به حداکثر دقت در ارزیابی خود می بایست تا حداکثر ممکن **به صورت پیوسته و هر هفته** در این آزمونها شرکت نمایید و برآیند کلی نتیجه آزمونهای شما (**نمودار پایش و کارنامه به کل آزمونها**) بهترین معیار جهت سنجش وضعیت شما در مقایسه با سایر داوطلبان می باشد. خواهشمند است به نکات زیر توجه فرمائید.

۱- هرهفته شما میتوانید در **بازه زمانی دو روزه (۴۸ ساعته)** در روزهای پنجشنبه و جمعه درآزمون هفتگی شرکت کنید بنابرین در هر ساعتی از شبانه روز که برای شما مناسب تر است، شما می‌توانید آزمون را شروع نمائید.

۲- به محض شروع آزمون می بایست آنرا تا پایان ادامه دهید (بسته به زمان آزمون ۳۰-۲۰۰ دقیقه) و امکان توقف آن وجود ندارد.

۳- بلافاصله پس از پایان هر آزمون، شما می توانید **درصد پاسخگویی و پاسخهای درست و غلط** را ملاحظه فرمائید.

۴- برای مقایسه خود با متوسط درصد پاسخگویی سایر همکاران باید تا پایان مدت برگزاری آزمون صبرکنید. سپس میتوانید درصد پاسخگویی خود را با متوسط درصد پاسخگویی سایر همکاران و همچنین با متوسط درصد پاسخگویی ۵ درصد اول کاربران مقایسه نمائید.

۵- **آزمونهای جامع از این پس انحصارا به صورت online برگزارخواهد شد.**

۶- توجه داشته باشید که در صورتیکه در تاریخ مربوطه به هرآزمون، مثلا آزمون جامع یک که درتاریخ ۱۳۹۸/۰۸/۳۰ برگزار خواهد شد، به آزمون وارد شوید و آن را پاسخ دهید، درآینده میتوانید سئوالات و توضیحات را مشاهده نمائید، اما در صورت عدم ورود به آزمون در تاریخ مقرر، شما نمی‌توانید درآینده به آزمون دسترسی داشته باشید.

۷- جهت ورود به سامانه آزمونهای پارسیان دانش می بایست وارد وب سایت www.parsiandanesh.com شده، سپس **برروی آزمون درسمت راست صفحه کلیک نمائید** سپس با واردکردن **نام کاربری و رمز عبور خود**، می توانید به آزمون دسترسی داشته باشید.

۸- آزمونهای online برای **مشترکان حضوری پارسیان دانش با ۵۰٪ تخفیف خواهد بود**، پس از آن حداکثر استفاده را نمائید . سایر داوطلبان، می توانند جهت ثبت نام با موسسه تماس بگیرند.

۹- مشترکان حضوری پارسیان دانش نیز جهت دریافت نام کاربری و رمز عبور خود می توانند با موسسه تماس حاصل فرمایند.

۱۰- در آینده **فاز دوم این سامانه با امکانات متنوع و فراوان راه اندازی** خواهد شد.

با آرزوی موفقیت

دکتر محمدرضا رستمی

مدیرمسئول پارسیان دانش

فهرست

عنوان .... صفحه

- Kasper DL, et al. Cecil Essentials of Medicine/ / W.B.Saunders /2016
- Harrison's Principles of Internal Medicine/ 20th edition/ McGrawHill / 2018

سخن سر ویراستار:

همکاران گرامی در این کتاب (جزوه)، حداکثر تلاش بر این بوده تا میزان معایب و اشکالات (اعم از تایپی و یا علمی) در مقایسه با سایر جزوات و کتب خلاصه موجود در بازار حداقل باشد، با این حال این مجموعه نیز مسلما بدون ایراد نخواهد بودو خواهشمندم نظرات و پیشنهادات خود و همچنین اشکالات را به آدرس الکترونیکی Parsian_danesh@yahoo.com ارسال نمایید. ارسال ایرادات مستند این جزوه با ارائه صفحه Text اصلی مشمول جایزه (محصولات فرهنگی پارسیان اعم ازجزوات CD , DVD کلاس‌ها ،لپ تاپ و ...) خواهد بود.

در پایان از حسن نظر شما تشکر می‌نمایم.

بنـــام خدا

با سلام

موسسه فرهنگی انتشاراتی پارسیان دانش همواره پیشرو در برقراری عدالت آموزشی و همگانی کردن آموزش پزشکی بوده است. بدین منظور جهت بهره‌مندی داوطلبانی که امکان حضور در کلاس را ندارند، DVD و CD های آموزشی را ارائه نموده است. **اکنون نیز مفتخریم در این راستا خدمتی نوین را به شما معرفی کنیم.**

با فراهم ساختن زیر ساخت و تکمیل مراحل اجرا، اکنون امکان **مشاهده‌ی کلاس ، به صورت آنلاین** به وجود آمده است. از این پس همکاران گرامی می‌توانند **از طریق اینترنت، حتی بوسیله تلفن همراه، همزمان با برگزاری کلاس آن را به صورت آنلاین از سایت موسسه** مشاهده کنند.

با این خدمت، داوطلبان سراسر کشور می‌توانند با برنامه‌ریزی کلاس موسسه، همگام باشند. برنامه‌ریزی و مقید بودن به اجرای برنامه پایه‌ی موفقیت است. کلاس‌های آنلاین نسبت به آموزش از طریق DVD یا CD تقید بیشتری از نظر زمانی و اجرای برنامه دارد. امید است که این خدمت نیز کارگشای همکاران گرامی باشد.

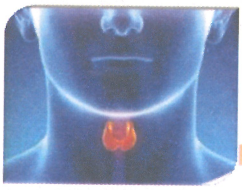
ما را با پیشنهادات و انتقادات خود یاری دهید تا با ارتقاء خود بتوانیم خدمت بیشتری کنیم.

با آرزوی موفقیت

مدیریت پارسیان دانش

هیپوفیز- هیپوتالاموس

فصل ۱



غده هیپوفیز وزنی در حدود ۹۰۰-۵۰۰ میلی گرم دارد و در قاعده جمجمه در داخل Sella Turcica قرار گرفته است . غده هیپوفیز کمتراز ۳۰-۲۵٪ حجم این حفره را اشغال می کند. این ناحیه در بالای سینوس اسفنوئید واقع شده است و بالای آن دیافراگم سلا قرار دارد که بخشی از دورا است و این ناحیه را از کیاسمای بینایی جدا می کند .

سینوس کاورنو که حاوی شریانهای کاروتید و اعصاب کرانیال ۳ و ۴ و ۶ است در دو طرف این غده قرار دارد . اگر این غده به هر علتی بزرگ شود ، می تواند علائم فشار بر ساختمانهای مجاورِ را ایجاد نماید.

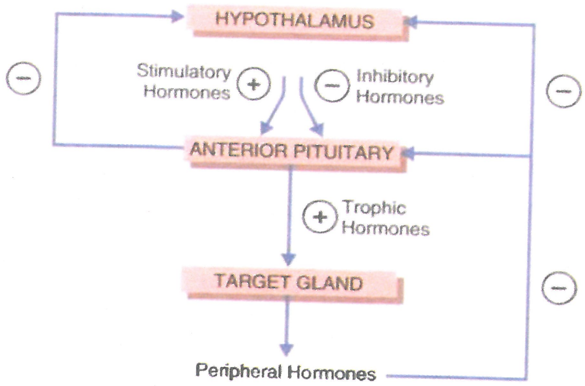


Figure 64-1 Feedback control of the hypothalamic-pituitary target-gland axis.

هیپوفیز از دو بخش تشکیل شده است :

۱- هیپوفیز قدامی : (ترشح هورمون‌های تروفیک)

که ۲/۳ حجم هیپوفیز را شامل می گردد و ۵ نوع سلول دارد که از آنها ۶ هورمون زیر ترشح می گردد:

GH , TSH, ACTH, LH , FSH و پرولاکتین

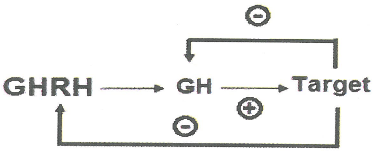
(FSH وLH توسط یک نوع سلول تولید می شود).

نکته: TSH، LH، FSH و نیز hCG زنجیره α مشترک دارند و تفاوتشان در زنجیره β است.

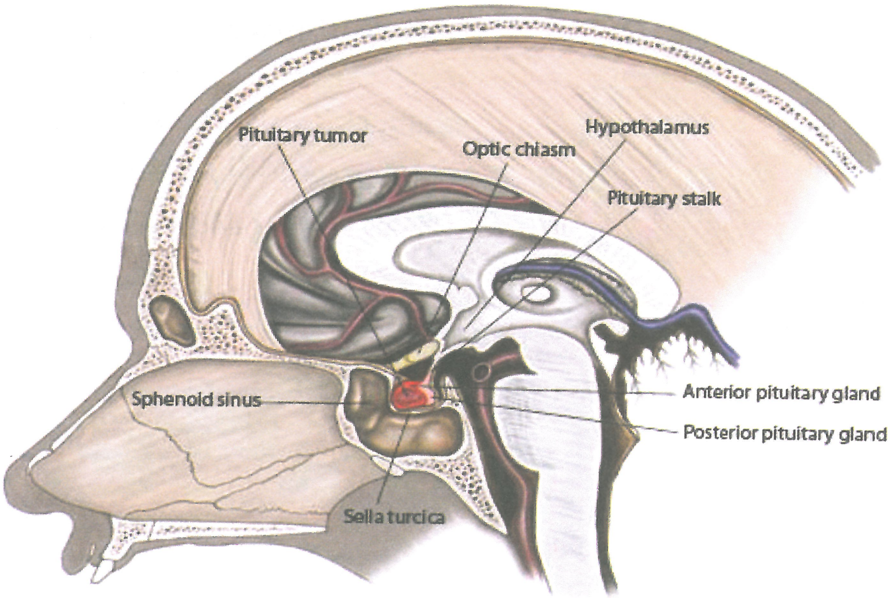
۲- هیپوفیز خلفی :

که ۱/۳ حجم هیپوفیز را شامل می گردد و در حقیقت ادامه هیپوتالاموس است و **محل ذخیره** هورمون های اکسی‌توسین و ADH(AVP) ساخته شده توسط هیپوتالاموس است، ولی خود هورمونی نمی سازد.

هورمونهای تولید شده در هیپوفیز قدامی هورمونهای تروفیک هستند و هر یک در هیپوتالاموس یک هورمون آزاد کننده (releasing) دارند (TSH:TRH، ACTH: CRH، GH: GHRH، LH و FSH : GnRH)، **به جز پرولاکتین** که توسطِ دوپامینِ تولیدی در هیپوتالاموس **مهار** میگردد . (اثر مهاری)



نکته: هورمون‌های Releasing از طریق **جریان خون پورتِ هیپوتالاموس - هیپوفیز (باب)** به هیپوفیز قدامی می‌رسند. در مسیر، خونِ شریانی از هیپوتالاموس هورمون را به هیپوفیز آورده و از هیپوفیز مجددا بصورت شریان خارج می‌شود و ورید در این سیستم نداریم. علت این مسئله کم بودن هورمون‌های Releasing است و بدن سعی می‌کند مستقیما این میزانِ کم هورمون را به هیپوفیز برساند.



Stalk effect : اگر یک اختلال عروقی (شایعترین علت) یا یک تومور، به ساقه هیپوفیز فشار آورد یا به آن آسیب برساند، هورمون های آزاد کننده هیپوتالاموس و نیز دوپامین به هیپوفیز نمی رسند. **بنابراین ترشح تمام هورمون های هیپوفیز کاهش می یابد، بجز ترشح پرولاکتین که افزایش می یابد (چون اثر مهاری دوپامین برداشته می‌شود).**

تومورهای هیپوفیز

۱۵-۱۰٪ تومورها داخل صفحه را تشکیل می‌دهند.

شایعترین اختلال اولیه هیپوفیز، آدنوم و **شایعترین نوعِ آن، آدنوم غیر مترشحه** (non secretory) می باشد که بیشترین علائمی که ایجاد می‌کند علایم فشاری است.

شایعترین آدنوم مترشحه (Functional) **پرولاکتینوماست**، که در زنان شایعتر است.

علائم آدنوم هیپوفیز عبارتند از :

۱. زودرس‌ترین تظاهر بالینی تومورهای هیپوفیزی، علایم ناشی از افزایش ترشح هورمونی است.

۲. اگر آدنوم بزرگ باشد علایم موضعی ناشی از فشار روی اعضاء مجاور ایجاد می‌شود. **سردرد** یک یافته شایع است. اگر کیاسمای بینایی تحت فشار قرار گیرد، **بای‌تمپورال همی‌آنوپی (دید تونلی)** ایجاد می‌شود و گسترش لترال تومور به سینوس کاورنو باعث نقایص عملکردی اعصاب کرانیال VI, IV, III و در نتیجه دوبینی، افتالموپلژی و پتوز می‌شود.

۳. آتروفی سلول‌های مترشحه ناشی از فشار تومور منجر به کاهش هورمون‌های هیپوفیز و نهایتا **پان هیپوپیتوئیتاریسم** می‌شود.

نکته: ۲۰-۱۰٪ افراد بدون علامت، دارایِ میکروآدنوم فاقد ترشح در هیپوفیز هستند که بطور تصادفی در MRI معلوم می‌شود.

اغلب تومورهای هیپوفیز خوش‌خیم هستند وبندرت کارسینوم و تهاجم دیده می‌شود.

چند قانون در تشخیص اختلالات هیپوفیز و سایر هورمون‌ها

- **قانون اول: کمبود ایزوله یک هورمون در هیپوفیز نادر است، در حالی که افزایش ایزوله یک هورمون دیده می‌شود.**
در صورتی که خود هیپوفیز به هر علتی (رادیاسیون، تومور)آسیب ببیند، در نهایت ترشح همه هورمون های هیپوفیزی مختل می شود **و ابتدا، هورمونی کاهش می‌یابد، که سلول مترشحه آن، بیشترین تعداد را داشته باشد.**

- **قانون دوم : در تشخیص اختلالات هورمونی به ترتیب اقدامات زیر لازم است:**(ترتیب موارد زیر در امتحان دستیاری اهمیت دارد)

۱- **اولین قدم تست اسکرینینگ** به صورت بیوشیمیایی است.
مثلاً وقتی شک به دیابت داریم، FBS را چک می کنیم. در کوشینگ، کورتیزولِ سرم یا ۲۴ ساعته ادرار را اندازه می گیریم.

۲- **قدم دوم، Confirmation است**، یعنی وقتی کاهش یا افزایش یک هورمون مشخص شد ، باید با تست های تحریکی و مهاری ثابت کنیم که **آیا ترشح هورمون** به صورت پاتولوژیک تغییر کرده، یا فیزیولوژیک می باشد، یعنی اگر هورمون کاهش یافته است، آیا میتوان با تحریک ترشح آن را زیاد کرد، و اگر هورمون افزایش یافته است، آیا می توان ترشح آن را ساپرس کرد یا خیر. پس علائم بالینی و تشخیص بیوشیمیایی به تنهایی برای تشخیص قطعی کافی نیستند .

۳- **قدم سوم تصویر برداری است** . مثلا در شک به آکرومگالی در آخرین مرحله MRI انجام می شود.

تشخیص تومورهای هیپوفیز در صورت شک به آدنوم (۲۰-۱۰٪ افراد بدون علامت، میکروآدنوم فاقد ترشح در تصویربرداری دارند). قدم اول همانطور که قبلا گفته شد **تست‌های اسکرینیگ می‌باشد:**

تست‌های غربالگری اختلالات هیپوفیز + درصد شیوع	
تومور هیپوفیز و شیوع	
آکرومگالی (تومور GH) ٪۲۰	– IGF-1 – OGTT: اندازه‌گیری BS و GH (با فواصل ۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه)
پرولاکتینوما ۴۵-۴۰٪	پرولاکتین پایه سرم
تومور مترشحه ACTH ٪۱۲-۱۰	– سطح کراتینین و کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته (UFC) – تست سرکوب شبانه با 1mg دگزامتازون – تست سرکوب با 2mg و 8mg دگزامتازون – اندازه‌گیری ACTH – تست دگزامتازون – CRH – نمونه گیری دوطرفه از سینوس پتروزال تحتانی
تومور ترشح کننده TSH ٪۲-۱	TFT، سطح TSH سرم
تومور ترشح کننده گنادوتروپین ٪۱۵	زیرواحد آلفا LH، FSH
هیپوپیتوئیتریسم	
کمبود هورمون رشد	– IGF-1 – تست تحریک GH: ITT، آرژینین- GHRH و تست گلوکاگون
کمبود گنادوتروپین	– زنان: LH، FSH، استرادیول پایه – مردان: تستوسترون (کل، آزاد)، LH، FSH
کمبود TSH	TSH سرم، T4 آزاد
کمبود ACTH	– اندازه‌گیری ACTH – تست تحریکی: ITT تست متی‌راپون تست تحریک کوزینتروپین (250mcg و 1 mcg)

هورمون های هیپوفیز به ترتیب زیر دچار افت می شود:

۱- GH ۲- FSH، LH ۳- TSH ۴- ACTH

بطور خلاصه(GFLTA! غفلتا)

- **بررسی نورو رادیولوژیک غده هیپوفیز :**

بهترین روش تصویر برداری که برای تشخیص قطعی ضایعات غده هیپوفیز به کار می رود، MRI با ماده حاجب گادولینیم است. (در MRI با گادولینیوم، غده هیپوفیز بصورت یک Bright spot نمایان می‌شود)

نکته: تومورهای هیپوفیزی کوچکتر از 10mm، میکروآدنوم و تومورهای بزرگتر از 10mm ماکروآدنوم خوانده می‌شود.

درimaging تغییرات زیر دیده می‌شود:

۱. **اولین تغییردر ضایعات هیپوفیزی صاف شدن تحدب طبیعی هیپوفیز است .**

۲. اگر قطر **ضایعه بزرگتر از ۱۵ mm باشد، از فضای خارج** می گردد، و به ساختمان های اطراف فشار وارد میکند و علایمی ایجاد می‌کند که گفته شد.

نکته: شایع ترین علت بزرگی، سلا تورسیکایِ خالی (empty sella syndrome) است . علت این اختلال، فقدان دیافراگم سلا است که باعث هرنیاسیون آراکنوئید شده و فشار CSF و ضربان آن، سبب آتروفی هیپوفیز می گردد، **ولی این بیماران پان هیپوپیتوئیتاریسم (کم کاری هیپوفیز) ندارند**، چون باقیمانده بافت هیپوفیز که در کف سلا فشرده شده، میزان کافی هورمون را تولید می کند.

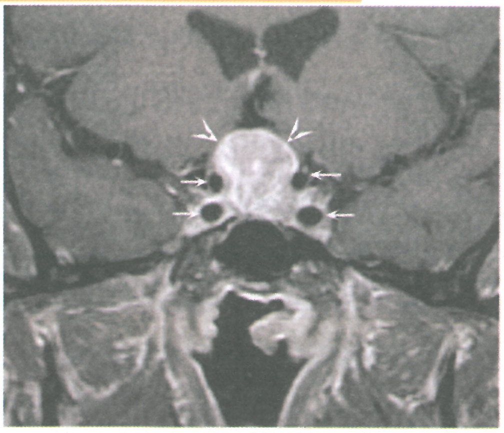
در کتاب **پاتولوژی رابینز** گفته شده اغلب در زنان چاق مولتی پار دیده می شود. **اغلب بدون علامت است و در صورت علامتدارشدن هایپرپرولاکتینوما می دهد** (بعلت برداشته شدن اثر مهاری هیپوتالاموس). **تنها تظاهر این بیماری می تواند بعلت اثرات فشاری باشد**. بندرت این حالت متعاقب تومور، جراحی یا رادیاسیون ایجاد می گردد.

نکته مهم : شایعترین اختلال هیپوتالاموسی که موجب اختلال هیپوفیزمیشود، کرانیوفارنژیوما می باشد. نحوه طرح سؤال از این اختلال، اغلب بدین صورت است که کودکی با اختلال خلق ، اختلال خواب ، اختلالات خوردن (کم خوری یا معمولاً پرخوری و چاقی) و اختلال درجه حرارت بدن مراجعه می نماید . دیگر علائم **شایع علائم افزایش ICP، دیابت بیمزه (DI)، اختلال دید، هیپوترمی و یا هیپرترمی است .**

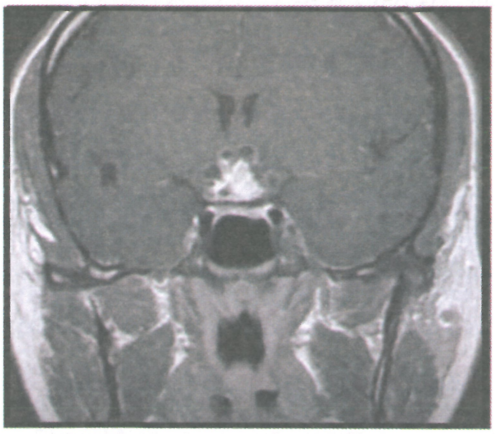
نکته: پس اگر بیماری با علائم اختلال در هورمون‌های هیپوفیزی مراجعه کرد، و همراه آن یک یا چند علامت زیر را هم داشت، مشکل در هیپوتالاموس دارد (نه هیپوفیز):۱- اختلال خواب ۲- اختلال خوردن ۳- هیپرترمی یا هیپوترمی ۴- دیابت بی‌مزه

در این اختلال معمولاً هیپوفیز قدامی نرمال است و یک علامت تشخیصی مهم آن، وجود **کلسیفیکاسیون** در ناحیه سلا تورسیکاست. بهترین روش تشخیص آن، MRI با گادولینیم می‌باشد.

بهترین روش درمان این اختلال جراحی و پس از آن رادیوتراپی است .



آدنوم هیپوفیز



MRI (coronal view) showing suprasellar craniopharngioma

اختلالات هورمونی هیپوفیز قدامی

A) اختلالات هورمون رشد (GH)

GHRH از هیپوتالاموس ترشح می‌شود روی هیپوفیز اثر می کند و سبب تولید GH می گردد.

سطح GH درخون بسیار کم است، زیرا نیمه عمر بسیار کوتاه داشته و **ترشح سیرکادین (ریتمیک)** دارد. (تمام هورمون‌های هیپوفیزی ترشح سیر کادین دارند اما برخی مانند FSH, LH ترشح سیرکادین طولانی‌تری دارند مثلا حدود ۲ هفته)

ترشح آن از حدود ۱۲ PM –۱۰ افزایش می یابد و تا ۵-۶AM ترشح آن بالا است. از این زمان به بعد ترشح آن کاهش می یابد. هرچه فرد زودتر بخوابد، زودتر ترشح می شود. هرچه محیط تاریک تر باشد، بیشتر ترشح می شود. یکی از هورمون هایی است که در مواقع استرس (عفونت ، هیپوگلیسمی، ...) سطح آن بالا می رود.

> **نکته:** سوماتواستاتین مترشحه از هیپوتالاموس مهار کنندهٔ GH است و برعکس هیپوگلیسمی محرک ترشح GH است.

GH بر روی متابولیسم کربوهیدرات‌ها اثر دارد. همچنین روی متابولیسم Pr و لیپید نقش دارد و **لیپولیز را افزایش داده و باعث افزایش میزان قند خون می‌شود**. GH **سبب معکوس کردن اثر انسولین، افزایش لیپوفیز و افزایش FFA و افزایش ساخت پروتئین می‌شود.**

مکانیسم اثر: GH با اثر روی کبد سبب ساخت IGF-1 می گردد و تولید IGF-BP3 (IGF1.BINDING.PROTEIN3) **را نیز تحریک میکند**، که حامل IGF-1 برای انتقال به اعضای هدف ، عضلات، بافت چربی، استخوان و بروز اثر است . **IGF-1 اغلب واسطه‌ی اثرات تحریک رشد ناشی از GH است.**

IGF-1 پروتئینی با نیمه عمر طولانی (بیشتر از ۱۸-۱۲ ساعت) است و تغییرات شبانه روزی آن در سرم کم است. **بنابراین** می‌توان برای **تست غربالگری** اختلالات هورمون رشد، **از IGF-1** استفاده کرد.

◆ ارزیابی ذخیره هورمون رشد:

برای ارزیابی کمبود GH (GHD)، انجام تست‌های تحریکی ترشح GH از هیپوفیز ضروری است. زیرا سطح پایه GH اغلب حتی در افراد طبیعی نیز **بسیار پایین** است. به این منظور ۲ تست تحریکی وجود دارد:تست تحمل انسولین (ITT) وانفوزیون ترکیب GHRH و آرژینین:

> ۱) **ITT: قابل اعتمادترین تست تحریکی** برای ترشح GH، هیپوگلیسمی تحریک شده با انسولین است (تست تحمل انسولین) که **استاندارد طلایی برای ارزیابی ذخیره** GH محسوب می‌شود.

روش انجام: انسولین (0.05- 0.15U/kg) به صورت IV تجویز می‌شود تا حدی که قند خون به نصف سطح اولیه یا به **45mg/dl برسد.** هیپوگلیسمی یک محرک قوی برای ترشح GH است و **پاسخ طبیعی عبارتست است از افزایش سطح GH در مدت ۶۰ دقیقه به بالاتر از 5ng/mL در بزرگسالان و 10ng/mL در کودکان.**

۲) **انفوزیون ترکیبی GHRH صناعی و آرژینین:** به اندازه‌ی ITT **حساس و اختصاصی** است و در اطفال و در بیماران **مسن، سابقه IHD یا تشنج** توصیه می‌شود ولی در دسترس نیست.

۳) **تست تحریکی دلوکابون :** به خصوص در بیماران ایسکمی قلبی.

نکته جدید و مهم: مثبت شدن یک تست منفرد تحریکی، برای تشخیص GHD بزرگسالان کفایت می‌کند اما در بیماران دارای تومور هیپوفیز با یک سطح سرمی پایین IGF و کمبود هر یک از 3 هورمون هیپوفیزی تا ٪۹۷ شانس ابتلا به GHD دارند و نیازی نیست تحت آزمایش تحریکی GH قرار گیرند.

یعنی در فرد بالغ که علائم تیپیک دارد + IGF-1 پایین+ حداقل یک هورمون دیگر هیپوفیز پایین نیاز به اقدام تشخیص دیگری ندارد ولی در بچه‌ها چون سطح IGF-1 بسیار متغیر است بهتر است تست تحریکی انجام شود.

نکته: سطحی از GH که برای تشخیص GHD قطعی باشد، (GH Cut off) بر اساس سن، BMI و نوع آزمایش تحریکی GH فرق می‌کند.

نکته: می‌توان از اندازه‌گیری سطح IGF-1 و $IGF\text{-}BP_3$ برای غربالگری کمبود GH استفاده کرد چرا که GH سطح IGF-1 و IGF-BP3 را تنظیم کند و کاهش آن با کاهش سطح IGF-1 و $IGF\text{-}BP_3$ همراه است. سطح سرمی پایین IGF-1 مطرح کننده GHD است اما سطح طبیعی IGF-I, GHD را رد نمی‌کند.

نکته: در مواردی که سطح IGF-1 پایین باشد، انجام تست‌های تحریکی ترشح GH برای تأیید تشخیص اندیکاسیون می‌یابند.

در بزرگسالان مبتلا به تشنج یا بیماری ایسکمیک قلب بهتر است از تست تحریکی گلوکاگون استفاده شود و اگر مقدار 3ngr/ml≤GH رسید اختلال GH وجود ندارد.

۱) کمبود هورمون رشد:

- **علائم بالینی کمبود GH :**

✓ **در کودکان و نوزادان:** به صورت هیپوگلیسمی صبحگاهی یا fasting و تأخیر رشد و کوتاهی قد می‌باشد و در اغلب موارد علت آن ایدیوپاتیک است.

✓ **در بالغین:** به صورت افزایش چربی شکم و کاهش توده عضلانی و قدرت عضلات است. توده‌ی چربی بدن افزایش می یابد و دانسیته استخوانی بیمار کاهش می یابد. ممکن است هیپوگلیسمی، مقاومت به انسولین و اختلالات روانی- اجتماعی نیز دیده شود. افزایش TG- افزایش LDL و کاهش HDL دارند.

- **علل کمبود هورمون GH:**

معمولاً کمبود GH به تنهایی نداریم. کمبود این هورمون اغلب **همراه با کمبود سایر هورمون های هیپوفیز می باشد** و در بزرگسالان بیشتر با علائم هیپوتیروئیدی یا علائم آدیسون یا پان هیپوپیتوئیتاریسم تظاهر می یابد . برعکس افزایش سطح GH معمولا بدون همراهی با افزایش سایر هورمون‌های هیپوفیز است.

کمبود هورمون رشد در کودکان ممکن است مادرزادی (سندرم لورنس مون بیدل یا پرادرویلی) باشد یا در اثر **کرانیوفارنژیوما** ایجاد شود.

شایعترین علت کمبود هورمون رشد در بالغین ماکروآدنوم هیپوفیز و درمان است یعنی جراحی یا رادیاسیون هیپوفیز که در ٪۳۰-۶۰ موارد یک یا چند هورمون کم می‌شوند. بروز کم کاری هیپوفیز ۱۰ سال پس از رادیاسیون در ٪۵۰ موارد رخ می‌دهند.

نکته: در کتاب پاتولوژی، **سندرم شیهان** به عنوان شایعترین علت کمبود GH در **زنان حامله یا شیرده** ذکر شده است.

- **تشخیص GHD:** طبق قانون کلی که گفتیم، اگر شک به کمبود GH داشتیم و علائم بالینی مطرح کننده این اختلال بود، قدمِ اول اندازه گیری IGF-1 است، که اگر میزان آن پائین بود ، قدمِ بعدی انجام **تست تحریکی** است، که **دقیق ترین تست تحریکی در این مورد تجویز انسولین و القاء هیپوگلیسمی** است، قدم آخر imaging است که جهت یافتن توده و سایز آن انجام می شود. (MRI با گادولینیم)

نکته مهم: در بالغینی که یک تومور هیپوفیز دارند + IGFI + پایین بودن حداقل یک هورمون از سه هورمون دیگر هیپوفیزی، نیاز به تست تحریکی GH ندارند و درمان صورت می‌گیرد.

- **درمان:**

هورمون رشد در بزرگسالان به صورت زیر جلدی و روزانه با دوز 0.1-0.3mg/d تجویز می‌شود که باعث کاهش توده چربی، افزایش توده عضلانی و دانسیته استخوان و کاهش ریسک فاکتورهای CAD (بهبود چربی و چاقی مرکزی) می‌شود.

کنترااندیکاسیون مطلق تجویز GH در بالغین: داشتن نئوپلاسم فعال، افزایش فشار داخل جمجمه، رتینوپاتی پرولیفراتیو دیابتی.

کنترااندیکاسیون نسبی GH = دیابت کنترل نشده و بیماری تیروئیدی

عوارض GH که اغلب گذرا هستند: آرترالژی، احتباس مایع، سندرم کارپال تونل، عدم تحمل گلوکز.

درمان در کودکان با اندیکاسیون استفاده از GH در کودکان:

۱- کمبود مطلق GH + عقب‌ماندگی رشد

۲- کمبود نسبی GH + کوتاهی قد که بصورت بیش از ۲/۵ انحراف معیار زیر میانگین کودکان همسن و طبیعی و یا سرعت رشد کمتر از صدک ۲۵ و یا تأخیر رشد بر اساس میانگین قد والدین تعریف می‌شود.

در کودکان حتما باید تست‌های تحریکی GH انجام شود و اغلب دوزهای بالاتری از هورمون رشد نسبت به بالغین نیاز دارند.

نکته: **در حالات زیر تست تحریکی با انسولین ممنوع است:**

۱) بیماران قلبی

۲) CVA و تشنج

۳) افراد مسن

جایگزین تست تحریک انسولین در موارد فوق عبارتست از:

۱- **آزمون تحریکی گلوکاگون مناسب در بالغین**

۲- **تست تحریکی آرژنین + GHRH= موجود نیست**

نکته: **اگر بیماری پان هیپوپیتوئیتاریسم داشت، اولین هورمونی که باید جایگزین شود، کورتیزول به همراه مایعات است**، و بعد از آن هورمونهای جنسی، و سپس هورمون رشد داده میشود. تجویز لووتیروکسین ۲هفته بعد صورت می گیرد. علت این است که اگر از ابتدا لووتیروکسین تجویز شود، به علت افزایش متابولیسم بدن و کمبود کورتیزول، **کریز نارسایی حاد آدرنال** رخ می دهد.

۲) ازدیاد GH (آکرومگالی و ژیگانتیسم):

افزایش هورمون رشد در کودکان (قبل از بسته شدن صفحه رشد) منجر به **ژیگانتیسم** و در بزرگسالان (بعد از بسته شدن صفحه رشد) منجر به **آکرومگالی** می‌شود. **تقریبا همیشه علت آکرومگالی آدنوم هیپوفیز است** (۷۰٪ بیماران آکرومگالی، ماکروآدنوم دارند و بقیه میکروآدنوم). علت نادر دیگر آکرومگالی، ترشح نابجای GHRH از تومورهای پانکراس، کارسینوم برونش و روده باریک است. ترشح اکتوپیک GH نیز از تومورهای پانکراس، پستان و ریه گزارش شده ولی بسیار نادر است. (GHRH ↑ /GH ↑ /IGF-1 ↑)

نکته: حدود ۳۰٪ آدنوم‌های هیپوفیزی ترشح کننده GH چند هورمونی هستند و پرولاکتین هم ترشح می‌کنند. بیشترین شیوع آدنوم GH در سن ۵۰-۴۰ سالگی است. امکان دارد آدنوم GH جزء سندرم MEN1 هم باشد ولی در کل آکرومگالی یک بیماری نادر است و اغلب از زمان بروز اولین نشانه‌ها تا زمان تشخیص ۱۰-۸ سال طول می‌کشد.

- **علائم بالینی آکرومگالی :**

بزرگتر شدن تدریجی بافت نرم و استخوانی، عامل ایجاد علائم است: بزرگی انتهاها به صورت زمخت شدن اجزای صورت، (چانه جلو آمده ، پیشانی جلو آمده ، بینی پهن)، بندِ انگشتان ضخیم ، پهن شدن استخوان ها می‌باشد. تنگ شدن کفش، دستکش و حلقه به علت افزایش بافت نرم دست و پا شایع است.

علایم در جدول زیر آمده است:

تظاهرات بالینی آکرومگالی	
تغییرات سوماتیک	**تظاهرات**
تغییر در انتهاها:	**بزرگی دست و پا**
تغییرات عضلانی اسکلتی	– آرترالژی – پروگناتیسم(Prognathism) – مال اکلوژن(Malocclusion) – **سندرم تونل کارپ** – میوپاتی پروگزیمال
تظاهرات پوستی:	تعریق
تغییرات روده بزرگ:	– **پولیپ** – **کارسینوم (مستعد آدنوکارسینوم)**
علائم قلبی عروقی	– کاردیومگالی – هیپرتانسیون
بزرگی احشاء:	– زبان – تیروئید – کبد
تغییرات متابولیک – اندوکرین	
تولید مثل:	– اختلالات قاعدگی – گالاکتوره (به علت Stalk effect) – کاهش میل جنسی در آقایان
متابولیسم کربوهیدرات:	– اختلال تحمل گلوکز (GTT مختل) – دیابت
لیپیدها:	**هیپرتری گلیسریدمی (شایعترین اختلال لیپید)**

نکته: بیماری‌های سیستمیک مسبب سندرم تونل کارپ: دیابت، آکرومگالی، هیپوتیروئیدی، آمیلوئیدوز، حاملگی و سندرم کوشینگ

- **تشخیص:**

چون ترشح GH الگوی نوسان‌داری دارد و در **سپروز، گرسنگی شدید، اضطراب، دیابت تیپ یک** و بیماری‌های حاد می‌تواند افزایش یابد لذا اندازه‌گیری **سطح** IGF-I معیار مفید تری است چون سطح آن در طول مدت شبانه‌روز تغییری نمی‌کند و تقریبا در تمام موارد افزایش GH، سطح IGF-I افزایش یافته است.

پس قدم اول: اندازه‌گیری IGF-1 است و اگر بر اساس **علائم بالینی شک داشته و سطح IGF-1 بالا باشد،** قدم بعدی **ساپرس کردن GH** است (تست تائیدی)، که به کمک **تست تحمل گلوکز خوراکی** (OGTT) با ۱۰۰gr گلوکز صورت می گیرد.

قدم بعدی: اگر تشخیص آکرومگالی تأئید شد، Brain MRI میکنیم، اگر MRI نرمال بود، اول CT **قفسه سینه** (شایعترین محل اکتوپیک) و بعد **CT شکم** برای ارزیابی تومورهایِ مولد GH یا GHRH انجام می دهیم.

در تست تحمل گلوکز GTT در افراد نرمال پس از ۲ ساعت سطح GH کمتر از 1ng/dl می‌شود ولی در افراد دچار آکرومگالی یا تغییر نمی‌کند یا زیاد می‌شود و یا کم می‌شود ولی زیر 1ngr نمی‌رسد.

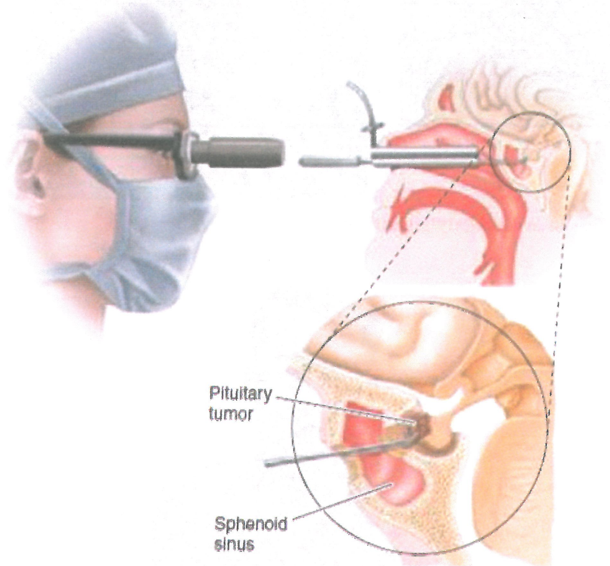
- **درمان:**

قانون کلی: درمان تمام آدنوم های Functional هیپوفیز، **غیر از پرولاکتینوما**، جراحی است.

۱) **درمان ارجع آکرومگالی، هیپوفیزکتومیِ ترانس اسفنوئیدال** است، که در ۹۰٪ تومورهای <2cm موفقیت آمیز است و به سرعت سطح GH را کاهش می‌دهد. بعد از هیپوفیزکتومی، غیر از هورمون رشد، باید سایر هورمون ها نیز جایگزین شوند.

۲) اگر پاسخ به جراحی ایجاد نشد، یا آدنوم عود کرد، می توان از **رادیوتراپی** استفاده کرد، ولی ایجاد اثرات آن ممکن است ۱۵-۱۰ سال طول بکشد!

۳) تا زمان بروز اثرات رادیوتراپی، یا زمانی که بیمار در لیست جراحی است، یا بیماری که تحملِ عمل جراحی را ندارد، **درمان دارویی با آنالوگ سوماتوستاتین (اکتروتاید با ۵۰٪ تأثیر)** صورت می گیرد و ۶۰-۵۰٪ سطح IGF-1 را پایین می‌آورد. از جمله عوارض این دارو، می توان به اسهال و کرامپ و سنگ های کیسه صفرا اشاره کرد. سایر داروهایی که می توان از آنها استفاده کرد، عبارتند از: **pegvisomant** (مهارکننده رسپتور هورمون رشد در سطح کبد است) که تأثیر ۹۷٪ در کاهش IGF-1 دارد (ولی عارضه آن هپاتیت دارویی و افزایش ALT و AST است، و ممکن است سایز آدنوم را افزایش دهد) . داروی سوم **کابرگولین** (آگونیست دوپامین) است و در ۱۰درصد **اندکی** باعث کاهش GH می‌شود.



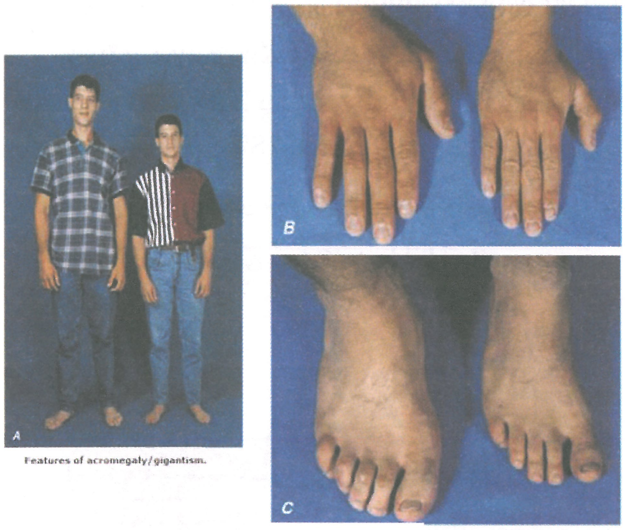
Transsphenoidal resection of pituitary mass via the endonasal approach.

سؤال: کدام یک از موارد زیر باعث کاهش علائم بالینی آکرومگالی نمی شود؟
۱- سوماتوستاتین ۲- pegvisomant
۳- بروموکریپتین ۴- L-Dopa
پاسخ: گزینه ۴

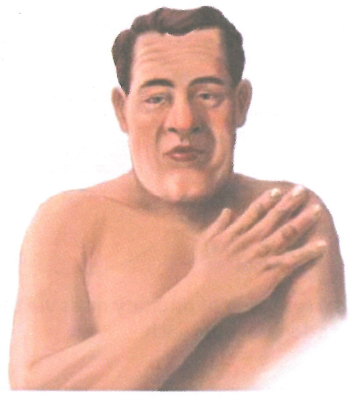
- **عوامل افزاینده GH**: L-Dopa، پروپرانولول، آرژنین، کلونیدین.
- **عوامل کاهنده GH**: Pegvisomant (فقط IGF-1 را کم می‌کند) بروموکریپتین، سوماتوستاتین، اکترئوتاید.

سؤال: کدام یک از داروهای فوق تأثیر بیشتری در کاهش IGF-1 در بیماران آکرومگالی دارد؟
جواب: پگویزومانت

نکته: درمان داروی خط اول در موارد عدم پاسخ به جراحی یا مدت زمان انتظار برای جراحی یا پس از رادیوتراپی اکتروتاید و یا لارنئوتاید است. خط دوم داروئی Pegvisomant.



Features of acromegaly/gigantism



B) اختلال پرولاکتین : (PRL)

برخلاف همه هورمون های هیپوفیزی، که هورمون تحریکی از هیپوتالاموس دارند، **ترشح پرولاکتین، تحت کنترل مهاری دوپامینِ ترشح شده از هیپوتالاموس، می‌باشد که ترشح پایه آن را کمی کاهش می‌دهد.**

نکته: پرولاکتین برای شروع ترشح شیر لازم است ولی تداوم شیردهی به پرولاکتین وابسته نیست بلکه به Sucking نوزاد مرتبط است.

هیپرپرولاکتینمی، ژنیکوماستی نمیدهد، بلکه گالاکتوره ایجاد می کند و در آقایان هم علت ژنیکوماستی ناشی از آن، **کاهش سطح تستوسترون است** و نه خود اثرات مستقیم پرولاکتین.

نکته: ژنیکوماستی ۲ علت دارد: بالا رفتن سطح استروژن ، پائین آمدن سطح تستوسترون.

- **مهار کننده های ترشح پرولاکتین عبارتند از:**

۱. افزایش پاتولوژیک TSH (**هیپوتیروئیدی**)

۲. **استروئید** در دوزهای فارماکولوژیک (پالس کورتون)

۳. **دوپامین و آگونیست‌های آن (مهمترین عامل)**

- **تحریک کننده های ترشح پرولاکتین عبارتند از :**

۱- **VIP,TRH** (vasoactive intestinal Polypeptide): فاکتورهای **آزاد کننده‌ی پرولاکتین** هستند.

۲- **دو نوع خطا در اندازه‌گیری پرولاکتین سرم ممکن است دیده شود:**

الف) وجود ماکروپرولاکتین: در اکثر موارد آدنوم پرولاکتین بیش از ۸۵٪ پرولاکتین در گردش خون بصورت مونومر است و بقیه بصورت یک فرم پلی مری در گردش است و تست‌های روتین و تجاری موجود فقط فرم مونومر را تشخیص می‌دهند و حال اگر آدنوم موجود بیشتر فرم پلی‌مر را ترشح کند دو اتفاق می‌افتد اول این که مقدار پرولاکتین را کمتر از حد موجود نشان می‌دهد دوم اینکه بیمار علائم هورمونی زیاد ندارد (مثل گالاکتوره و اختلال قاعدگی و نباروری) چون این فرم از نظر زیستی و عملکرد غیرفعال است چه زمانی که باید به هیپوپرولاکتینمی شک کرد؟

هنگامی که فرد علائم بالینی هیپوپرولاکتینمی خفیفی دارد + سطح پرولاکتین سرم زیاد بالا نیست + وجود یک آدنوم در MRI.

چه اقدامی باید انجام داد، تکرار مجدد تست با استفاده از رسوب پلی‌اتیلن گلیکول .

نکته: میزان شیوع ماکروپرولاکینوما حدود ۲۵-۱۰٪ از کل پرولاکتینوما می‌باشد.

ب) Hook Effect با اثر قلاب: حالتی است که یک توده بزرگ پرولاکتینوما در هیپوفیز وجود دارد و علائم بالینی واضح و شدید هم وجود دارد ولی در تست‌ها مقدار پرولاکتین **پایین** گزارش شده است علت این عارض سطح بسیار بالای هورمون است که سبب اشباع معرف و خطا در آزمون می‌شود و در این شرایط که به شک بالینی پزشک نیاز دارد توصیه به انجام تست با رقت 1/100 سر م بیمار می‌شود.

۳- **علل فیزیولوژیک :**

تحریک پستان، حاملگی، استرس

۴- **داروها : AVP**، اکسی توسین و EGF

استروژن‌ها (ترشح پایه و تحریک شده‌ی PRL را افزایش می‌دهند)

فنوتیازین ها، سایمتیدین، متوکلوپرامید و متیل دوپا و رسپریدون

۵- حالات پاتولوژیک :

CRF (**دیالیز**)، **هیپوتیروئیدی** (به دلیل افزایش TRH)، تروما و ضایعات CHEST Wall (توموره‌ا)

نکته: در هیپوتیروئیدی اولیه، سطح TRH و TSH هر دو بالاست، ولی به دلیل اثرِ قویترِ TRH، فرد معمولا دچار هیپرپرولاکتینمی می شود.

نکته: متیل دوپا به صورت موضعی باعث افزایش اثرات و علایم PRL می‌شود.

توجه: پرولاکتین در افراد طبیعی و زنان باردار و شیرده به طور کلی زیرِ ۱۰۰ ng/ml است.

نکته: پرولاکتینوما در زنان سن ۳۵-۲۵ سال شایعتر است.

- **علائم بالینی هیپرپرولاکتینمی :**

۱- پرولاکتین، GnRH ، FSH ، LH را کاهش می دهد و **رسپتور هورمونهای جنسی** را نیز مهار می کند(**هیپوگنادیسم سنترال یا ثانویه**). **اولین علامت در خانم ها، آمنوره و اختلالات قاعدگی است.** ۸۰-۵۰٪ زنان مبتلا، از **آمنوره، گالاکتوره و یا نازایی** شکایت دارند (گالاکتوره ممکن است واضح نباشد و فقط در معاینه یافت شود)

علائم کاهش استروژن در خانم ها، به صورت **خشکی واژن و استئوپروز و گرگرفتگی**، و علائم کاهش تستوسترون در مردان، به صورت کاهش **لیبیدو** (**شایعترین علامت**) و اختلال در erection بروز میکند.

در آقایان گالاکتوره و ژنیکوماستی نادر است.

۲- **هیرسوتیسم در خانم ها** (به علت **افزایش ترشح** آندروژنهای آدرنال ناشی از اثر تحریکی PRL روی آدرنال) دیده می‌شود. علت ۲۰-۱۵٪ تمام آمنوره‌های ثانویه، پرولاکتین بالاست.

۳- **اضطراب و افسردگی** در زنان و مردان، در اثر هیپرپرولاکتینمی دیده می‌شود.

نکته: در آقایان اغلب ماکروآدنوم(۱۰mm<) داریم، چون دیر تشخیص داده می شود، **ولی در خانم ها** اغلب **میکروآدنوم** (۱۰ mm>) داریم (علت آن، پیگیری سریعتر بیماری در خانمها، به علت نوع علائم ظاهر شده است مثل به هم خوردن دوره های قاعدگی).

در زنان یائسه هم ماکروآدنوم شایعتر است.

اما سایز پرولاکتینوما در انتخاب روش Management و درمان نقشی ندارد.

هرگاه مردی با علایم هیپوگنادیسم ثانویه (مرکزی) مراجعه کرد، **اولین قدم ، چک کردن پرولاکتین است .**

- **تشخیص پرولاکتینوما :**

مقدار پرولاکتین سرم با سایز تومور ارتباط دارد . اولین اقدام پس از شک بالینی ، چک کردن **سطح پرولاکتین** است. پرولاکتین تست ساپرس کننده ندارد.

۱) هرگاه مقدار PRL خون از **۲۵۰ng/ml** بیشتر شود، نشان دهنده وجودِ آدنوم مترشحه پرولاکتین در هیپوفیز است. **بنابراین در این سطح از پرولاکتین، اولین اقدام برای اثبات تشخیص، MRI مغز است و نیاز به تست دینامیک ندارد**

۲) اگر پرولاکتین کمتر از ۲۰۰ng/ml باشد(بین ۲۰۰-۲۵)، اقدام بعدی، گرفتن **شرح حال دارویی** است و در صورت منفی بودن آن، جهت R/O هایپوتیروئیدی، TSH چک میشود: اگر TSH نرمال بود، بعنوان اقدام بعد MRI می کنیم.

مثال: ***آقایی به علت خستگی و ضعف مراجعه کرده که اخیرا دچار ریزش موهای ناحیه صورت شده است. PRL=150 اولین اقدام چیست؟***

پاسخ: چک TSH (درصورت طبیعی بودن TSH باید MRI انجام شود)

نکته: برخی داروها مثل متوکلوپرامید و رسپریدون می‌توانند سطح پرولاکتین را بالای 200ng/ml ببرند.

نکته: در بیماری که یک ماکروآدنوم در هیپوفیز دارد ولی مقدار پرولاکتین سرم زیاد بالا نباشد مثلا 25- 200ngr/ml چون مقدار پرولاکتین با سایز آن ارتباط دارد احتمالا تومور هیپوفیز – آدنوم پرولاکتینی نیست (Non-Prolactine-adenoma) و علت بالا رفتن پرولاکتین همان stalk effect است که سبب شد با مهار اثر هیپوتالاموس ورود دوپامین به هیپوفیز را مهار کند و سطح پرولاکتین بصورت خفیف بالا رفته است.

مثال: خانمی با علائم ضعف و بی‌حالی و خستگی و ریزش مو و الیگومنوره مراجعه نموده است و مختصری گالاکتوره دارد. در آزمایشات TSH=45، PRL=145 داشته و در MRI آدنوم 8mm در هیپوفیز دارد، اقدام بعدی چیست؟

۱- لووتیروکسین
۲- بروموکریپتین
۳- لووتیروکسین و بروموکریپتین با هم
۴- جراحی مغز

پاسخ: گزینه ۱ اگر TSH بالا باشد، درمان هیپوتیروئیدی شروع می‌شود. چون ممکن است آدنوم بیمار غیرمترشحه باشد.

مثال: خانمی با الیگومنوره مراجعه نموده است و در آزمایشات PRL=150 دارد. هیچ دارویی مصرف نمی‌کند. TSH=3.2 (نرمال) است. اقدام بعدی چیست؟

پاسخ: MRI مغز. در فردی که PRL<200 دارد و علل ثانویه و دارو برای این افزایش PRL مطرح نیست، باز هم اقدام اول، R/O آدنوم است.

- **درمان پرولاکتینوما :**

درمان در هر دو حالت میکرو آدنوم (زیر 10mm) و ماکرو آدنوم (بالای 10mm)، درمان دارویی با **آگونیست های دوپامین** یعنی **بروموکریپتین** (کوتاه اثر) یا **کابرگولین** Cabergoline or Dastinex (بلنداثر) است.

آگونیست‌های دوپامین در بیشتر بیماران (۸۰٪ موارد) عملکرد گنادها و باروری را باز می‌گردانند و باعث کوچک شدن تومور می‌شود. اثرات جانبی آگونیست‌های دوپامین (که در بروموکریپتین شایع‌تر است) شامل گیجی، گرفتگی بینی، تهوع، استفراغ، گرگرفتگی و افت وضعیتی فشار خون می‌باشد. **آسیب دریچه قلبی ناشی از کابرگولین** بویژه در بیماران پارکینسون اخیرا در دوزهای بالای آن گزارش شده است. بنابراین در **بیماران جوان** به خصوص خانم‌هایی که قصد باردار شدن دارند و نیازمند به درمان طولانی مدت می‌باشند، **بروموکریپتین ترجیح** داده می‌شود.

- **در موارد زیر جراحی ترانس اسفنوئیدال در پرولاکتینوما اندیکاسیون دارد :**

۱. اختلال میدان دید که به درمان دارویی پاسخ نداده است.
۲. علائم عصبی یا ICP بالا (مانند سردرد شدید و تشنج)
۳. عدم تحمل عوارض داروها (اسهال ، فلاشینگ)

نکته: درمان داروئی در پرولاکتینوما حتی اگر باعث نقص بینائی یا اختلال عملکرد هیپوفیز هم شده باشد باز داروئی است.

نکته: میکروآدنوم پرولاکتین بدون علامت نیاز به درمان ندارد.

چه زمانی می‌توان دارو را قطع کرد: اگر تا دو سال پس از مصرف دارو بیمار سطح پرولاکتین نرمال داشته باشد و با قطع تدریجی دارو پرولاکتین و سایز تومور زیاد نشد می‌توان به آهستگی آگونیست دوپامین را قطع کرد و پس از آن هر سه ماه تا یکسال و سپس سالیانه پرولاکتین را چک و فقط زمانی که سطح پرولاکتین بالا رفتن MRI درخواست شود چون احتمال عود پس از قطع دارو ۷۰-۲۵٪ است و به سطح پرولاکتین و به اندازه اولیه تومور بستگی دارد.

C) تومور هیپوفیزی مترشحه TSH

تومور مترشحه‌ی TSH بسیار نادر است و با هیپرتیروئیدی، گواتر و افزایش نامتناسب TSH هم زمان با افزایش T4 , T3 تظاهر می‌یابد.

این تومورها معمولا چند هورمونی هستند و GH، PRL، و زیر واحد آلفا LH, FSH را نیز علاوه بر TSH ترشح می‌کنند.

درمان: اغلب این تومورها به درمان مقاومند و نیازمند **جراحی یا رادیوتراپی** متعدد هستند. **اکتروتاید** در کاهش ترشح TSH این بیماران مفید بوده است. چون سوماتواستاتین و آنالوگ‌های آن مثل اکتروتاید سبب مهار TSH می‌شوند.

امروزه تستهای دینامیک TRH انجام نمی شود. شیوع کمبود TSH حدود 1/100000 نفر است.

علل کمبود TSH : جراحی ، بیماری های سیستمیک مثل TB، سارکوئیدوز، رادیاسیون است . **علائم شامل:** علائم کم کاری تیروئید همراه با علایم فشاری داخل جمجمه مثل سردرد و اختلال بینایی.

تشخیص سطح: FT4 پایین + سطح TSH نرمال یا پایین.

نکته مهم این است که کم کاری سانترال تیروئیدی را باید در بیماران بدحال از SES افتراق داد و بهترین کار تکرار تست تیروئیدی پس از بهبود بیمار است.

درمان: تجویز هورمون تیروئیدی و پیگیری درمان با سطح FT4 است نه TSH و اگر نارسائی آدرنال هم وجود داشته باشد **اول باید کمبود استروئید جبران شود.**

تومورهای ترشح کننده TSH: بسیار نادر است و شیوع آن یک در یک تا دو میلیون جمعیت است. شایعترین سن اول دهه ۵ عمر است و در زن و مرد مساوی است. اغلب اولین علائم پرکاری تیروئید بروز می کند و سپس علائم فشاری در جمجمه. در ۸۰٪ موارد گواتر منتشر دارند در آزمایشات سطح TSH + مقادیر توتال و آزاد T3, T4 + علائم بالینی پرکاری تیروئید دارند.

تشخیص افتراقی: RTH (مقاومت به هورمون تیروئیدی)- هیپوتیروکسینمی.

نکته: اول باید حتما از نظر هورمونی تأیید شود سپس MRI گرفت چون احتمال پیدا شدن یک توده تصادفی (incidentaloma) در هیپوفیز زیاد است.

درمان: جراحی ترانس اسفنوئیدال و **خارج کردن آدنوم** اساس درمان است و اگر امکان جراحی وجود نداشت **رادیوتراپی** انتخاب دوم است و درمان دارویی برای زمان انتظار ویا شکست جراحی آنالوگهای سوماتواستاتین مثل اکتروتاید ولانترئوتاید می باشند.

D) اختلالات ACTH

از هیپوفیز پیش ماده ای به نام پروآپیوتیک ملانوکورتیکوتروپین (POMC) ترشح می گردد که به ACTH ، MSH (هورمون محرکه ملانین) و بتالیپوتروپین (اندورفین) تبدیل می گردد.

نکته: چون این هورمون‌ها منشأ مشترک دارند، ممکن است به علت داشتن تعداد زیادی اسیدآمینه‌های مشابه، اثرات مانند هم ایجاد کنند (مثلا در افزایش ACTH کمی هیپرپیگمانتاسیون دیده می‌شود). ترشح ACTH در هیپوفیز عمدتا توسط دو پلی‌پپتید هیپوتالاموسی، به نام‌های CRH **(هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین) و وازوپرسین (ADH) تنظیم می‌شود.** البته اثر **CRH قویتر** است. (فیدبک منفی)

ACTH محرک ساخت و ترشح کورتیزول از غده آدرنال است و مانند سایر هورمون های هیپوفیزی ریتم ترشح سیرکادین دارد و معمولا سطح خونی آن پایین است.

سطح آن در خون از ۱۱ PM شروع به افزایش می کند و این افزایش تا ۵-۶ AM **(ساعات آخر خواب و قبل از بیداری)** به حداکثر میزان می‌رسد، سپس به طور ثابت کم می‌شود **تا به حداقل مقدار در عصر برسد.** استرس‌های فیزیکی و فیزیولوژیک هر دو باعث افزایش ترشح کورتیزول و ACTH می‌شوند.

◆ اندازه‌گیری سطح پایه ACTH:

چون ACTH ترشح دوره ای و ضربانی دارد و نیمه عمر **آن هم کوتاه است،** اندازه‌گیری اتفاقی آن قابل اطمینان نیست بنابراین در شک به نارسایی آدرنال یا سندرم کوشینگ، **در اولین قدم،** باید سطح **کورتیزول چک شود.**

شرایط بدون استرس:

- ✓ هرگاه کورتیزول سرم در ساعت ۸ صبح، بالاتر از ۱۰ µg/dl باشد، بیماری آدیسون (نارسایی آدرنال) رد می شود .
- ✓ اگر کورتیزول سرم کمتر از ۳ µg/dl باشد احتمالا آدیسون وجود دارد.

شرایط با استرس: هرگاه در فردی که دچار یک استرس فیزیکی است (اسهال، MI، عفونت، افت فشار خون و ...)، مقدار کورتیزول سرم **از ۳۴µg/dl بالاتر باشد، باز هم نارسایی آدرنال رد** می شود. اما اگر در این شرایط سطح کورتیزول کمتر از 20µg/dL باشد، احتمالا نارسایی آدرنال برای بیمار مطرح خواهد بود.

نکته: اندازه‌گیری سطح کورتیزول ۸ صبح نمی‌تواند برای ارزیابی ذخیره آدرنال به کار رود. از اندازه‌گیری ACTH می‌توان برای افتراق نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال استفاده نمود. ACTH در نارسایی اولیه آدرنال نرمال تا بالا و در نارسایی ثانویه‌ی آدرنال (کم کاری هیپوتالاموس- هیپوفیز) کم تا صفر است.

سطح کورتیزول / شرایط	نرمال	کمبود ذخیره	کمبود کورتیزول
بدون استرس	≥10	-	<3
استرس	≥34	-	<20

◆ ارزیابی ذخیره ACTH:

به منظور ارزیابی کافی بودن ذخیره ACTH در شرایط استرس، از تست‌های تحریکی استفاده می‌شود.

۱) **تست تحریکی با انسولین:** اگر فردی با تجویز انسولین دچار هیپوگلیسمی شود (BS<40 یا کمتر از نصف مقدار نرمال قند خون) و **کورتیزولِ سرم، 60min بعد از تزریقِ انسولین، بیشتر از 18µgr/dL نشود، تست مثبت (نارسایی آدرنال یا اشکال در ذخیره) است.** ولی اگر سطح کورتیزول 18µg/dL

یا بالاتر شود یعنی ذخایر ACTH طبیعی است. این تست **قابل اعتمادترین تست برای تشخیص آدیسون و بررسی بالا رفتن طبیعی ACTH در پاسخ به استرس است.**

۲) تست تحریکی با متی راپون(Metyrapone) :
متی‌راپون آنزیم β-11 هیدروکسیلاز را در آدرنال مهار می‌کند. این آنزیم ۱۱– دِاُکسی‌کورتیزول را به کورتیزول تبدیل می‌کند. بنابراین با مهار این آنزیم توسط متی‌راپون، ۱۱– دِاُکسی کورتیزول بالا می‌رود.

افزایش سطوح ۱۱– دِاُکسی‌کورتیزول به بالاتر از 7mg/dl همزمان با کورتیزول کمتر از 5µg/dL در صبح بعد از تجویز متی‌راپون، نشاندهندهٔ ذخایر کافی است ولی اگر 11-deoxycortisole افزایش نیابد بیانگر نارسایی یا ناکافی بودن ذخایر آدرنال است.

***مثال:* پسر جوان چاقی را به علت ضعف و بی‌حالی و کاهش سطح هوشیاری ناگهانی به اورژانس آورده‌اند. در معاینات اولیه نبض بیمار ضعیف بوده و BP=60/pulse و بیمار پس از دریافت 5lit نرمال سالین همچنان فشار خون پایین داشته که در نهایت با تجویز دوپامین فشار بالا آمده و سطح هوشیاری بیمار اندکی بهبود یافت. در آزمایشات بجز WBC=12000 نکته غیر طبیعی دیگری نداشت با توجه به وضعیت بیمار (چاقی) شرح حال دارویی از بیمار گرفته شد که مشخص گردید بیمار از ۲ سال قبل جهت افزایش وزن در کلاس‌های بدنسازی روزی ۲ عدد قرص دگزامتازون مصرف می‌کرده که از ۱/۵ ماه قبل بصورت ناگهانی قرص‌ها را قطع کرده است. در نهایت پس از چک کورتیزول سرم (5µg/dl) با تشخیص نارسایی ثانویه آدرنال تحت درمان با هیدروکورتیزون قرار گرفت که علایم بیمار به سرعت بهبود یافت.**
بهترین اقدام در چنین بیماری این است که قبل از هر اقدامی یک نمونه خون جهت بررسی سطح کورتیزول گرفته و سپس مایع درمانی بوسیله دکستروز سالین و کورتون آغاز گردد.

نکته : اگر ACTH، برای مدت طولانی پایین باشد، آتروفی کورتکس آدرنال (لایه گرانولوزا) می دهد. (ACTH با افزایش ساخت پروتئین اندازهٔ آدرنال را در حد طبیعی حفظ می‌کند)

۳) تست تحریکی کوزینتروپین یا کورتروزین (ACTH سنتتیک): همانطور که گفته شد تست screening برای اختلالات ACTH، ارزیابی کورتیزول است و تست تحریکی یا تاییدی آن، تست کوزینتروپین می‌باشد.

در این تست ACTH سنتتیک (۲۵۰ µg) به بیمار تجویز می گردد، و ۶۰ دقیقه پس از تزریقِ آن، کورتیزول سرم چک می گردد، که در یک فرد نرمال، مقدار کورتیزول سرم باید به **بالای ۲۰ µg/dl برسد. پاسخ ناکافی بیانگر نارسایی اولیه یا ثانویه آدرنال است و زیر ۹ باقی می‌ماند.**

نکته: در کسی که نارسایی اولیه آدرنال دارد، انتظار می رود با تزریق ACTH، کورتیزول سرم افزایش نیابد. در نارسایی ثانویه آدرنال هم پس از تزریق ACTH کورتیزول سرم افزایش نمی یابد، چون همانطور که گفته شد، پایین بودن طولانی مدت ACTH سبب آتروفی کورتکس آدرنال می شود. **بنابراین نمی توان با این تست نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال را افتراق داد.**

۴) تست تحریکی با CRH : پس از تجویز CRH (هومورن آزاد کنندهٔ ACTH) به بیمار، 15min بعد، ACTH و یک ساعت بعد، کورتیزولِ آزاد پلاسما را چک می کنیم.

معیار اصلی، سطح کورتیزول است و اعداد آن مثل تست کوزینتروپین است. اگر ACTH بالا برود، اختلال در هیپوتالاموس است.

پس این تست نیز نمی‌تواند نارسایی اولیه از ثانویه را افتراق دهد اما افزایش ACTH در اثر تزریق CRH می‌تواند نشانه نارسایی ثالثیه آدرنال باشد.

***مثال:* بیماری با ضعف، خستگی و بیحالی، افت فشار خون و هایپرکالمی مراجعه کرده است. کورتیزول سرم خون وی ۶ است. جهت تایید نارسایی آدرنال، کدام یک از تست های زیر قابل انجام نمی باشد؟**
۱– تست کوزینتروپین
۲– تست تحریکی با CRH
۳– تست متی راپون
۴– اندازه گیری دهیدرو اپی آندروستندیون
پاسخ: گزینه ۴
در کل شایعترین علت پرکاری آدرنال سنترال و شایعترین علت کم کاری آدرنال مربوط به اختلالات خود آدرنال است.

توجه: ارزیابی افزایش ترشح ACTH در فصل کوشینگ به طور مفصل بیان شده است.


Hyperpigmentation of the knuckles in a patient with ectopic ACTH excess

گنادوتروپین‌ها

ترشح گنادوتروپین ها تحت تاثیر **GnRH** است. GnRH موجب ترشح LH می شود، **LH** در فرد مذکر، باعث رشد سلول های لیدیگ و ساخت تستوسترون می شود. در جنس مونث، LH روی فاز لوتئال تاثیر دارد و موجب ترشح پروژسترون می شود.

GnRH موجب ترشح **FSH** نیز می شود که در فرد مذکر، با اثر روی سلول های سمینیفر، موجب اسپرم سازی و با اثر بر سلولهای سرتولی، موجب ترشح inhibin میشود، و در فرد مونث، با اثر بر فاز فولیکولر، موجب تولید استروژن می شود.

پروژسترون و تستوسترون، اثر فیدبک منفی بر تولید LH و استروژن و Inhibin ، اثر فیدبک منفی بر تولید FSH دارند.

اولین پیغام برای شروع بلوغ افزایش GnRH است که علت آن کاهش حساسیت هیپوتالاموس به اثرات مهاری است.

GnRH موجب ترشح FSH و LH شده، که این دو با اثر روی Target Organ ، موجب بروز تاثیر نهایی و ساخت سایر هورمونها می شوند.

نکات:

۱) اگر در بیماری تستوسترون ↓، FSH و LH↓ باشد
⇦ هیپوگنادیسم ثانویه وجود دارد (GnRH ↓)

۲) در خانم منوپوز :
استروژن ↓ و FSH ↑، LH ↑

۳) در موارد پرولاکتین بالا :
تستوسترون ↓ ⇐ FSH, LH و استرادیول ↓ یا NL ⇐

۴) نارسایی اولیه تخمدان: FSH↑ و LH↑، NL PRL

۵) اختلال در ترشح گنادوتروپین‌ها در مردان شایعتر از زنان است.

۶) شایعترین نوع اختلال، افزایش ترشح است

۷) بیشترین اختلال در ترشح هورمون FSH دیده می‌شود.

A.کمبود گنادوتروپین ها

۱) در نوع ثانویه سنترال اگر بیمار در دوران کودکی دچار کمبود هورمون شود، در جنس مونث، تاخیر در رشد پستان، موهای اندک در ناحیه پوبیس و اگزیلاری، و آمنوره اولیه اتفاق می افتد. در جنس مذکر، بیضه و فالوس کوچک، و موهای بدن کم است. در جنس مذکر، آندروژن ها باعث بسته شدن صفحه رشد استخوان های طولی میگردند. بنابراین در کمبود آندروژن ها، تنه کوتاه، و دست ها و پاها بلند میباشند که این مسئله دو علامت دارد :

۱- در حالت ایستاده انگشتان به زیر زانو می رسند (نسبت بالا تنه به پایین تنه کمتر از یک می‌شود).

۲- Arm Span (فاصله دو دست باز) از قد بیمار بیش از ۵ cm بلندتر است.

۲) اگر در فرد بزرگسال کمبود گنادوتروپین ها وجود داشته باشد، آتروفی پستان، ریزش موهای پوبیس و آمنوره ثانویه در جنس مونث، و کاهش لیبیدو ، ریزش مو و آتروفی بیضه در جنس مذکر ایجاد میشود.

درمان کمبود گنادوتروپین‌ها:

۱- تستوسترون به صورت IM، پچ ترانس درمال و ژل در مردان با هیپوگنادیسم مرکزی

۲- زنان قبل از دوره‌ی یائسگی: استروژن و در صورت وجود رحم پروژسترون

B. آدنوم های ترشح کننده گنادوتروپین ها از هیپوفیز

در جنس **مذکر** شایعترند. اغلب FSH تولید می کنند و به میزان کمتری LH می سازند.

علائم :

آدنوم ها می توانند موجب علائم ناشی از فشار بر مناطق مجاور (همی آنوپی، تاری دید ، سر درد) و اولیگواسپرمی شوند.

علت اولیگواسپرمی Down Regulation گیرنده های هورمونی در لوله های سمینیفر است. یعنی بعلت تحریک زیاد تومور، گیرنده ها کاهش می یابند.

تشخیص : MRI

درمان: جراحی و سپس رادیوتراپی چون این نوع آدنومها نسبت به بقیه مهاجم‌تر هستند.

هیپوفیز خلفی

در هیپوفیز خلفی ADH و اکسی توسین تولید شده در هیپوتـالاموس، ذخیره و ترشح می شود.

نکته: کمبود ADH یا عدم پاسخ کلیه‌هـا بـه آن سـبب ایجـاد **دیابت بی‌مزه** می‌شود کـه بـه صـورت پـرادراری و پرنوشـی تظـاهر می‌یابد. ترشح نامتناسب ADH در مقادیر زیاد منجر به سـندرم ترشـح نامناسب هورمون آنتی‌دیورتیک (SIADH) و هیپوناترمی می‌شود.

دیابت بی‌مزه (DI)

دیابت بی‌مزه دو نوع است:

۱- **مرکزی (نوروژنیک):** هیپوفیز خلفی نمـی‌توانـد مقـادیر کـافی ADH ترشح کند

۲- **نوع نفروژنیک:** علت، عدم پاسخ کلیه به مقادیر کـافی ADH است.(شایعترین فرم DI، نفروژنیک است)

علل DI:

۱. علت Central DI می تواند هر عاملِ تخریب کنندهٔ هیپـوفیز باشد (ایدیوپاتیک، فـامیلی، عمـل هیپوفیزکتـومی، بیمـاری‌هـای گرانولوماتو، عفونی و تومورها و رادیوتراپی، اتوایمیون).

۲. علت Nephrognic DI، عمدتاً ایـدیوپاتیک اسـت . امـا بـه علت توبولوپاتی نیز رخ می‌دهد.

علل ثانویه نفروژنیک DI عبارتند از :

۱- آنمی سیکل سل

۲- پیلونفریت مزمن، بیماری کلیه پلی‌کیستیک و بیمـاری مـدولاری کیستیک

۳- داروها : دمکلوسیکلین، لیتیم، کلشی سین، فلوراید

۴- اختلالات الکترولیتی مثل: هیپوکالمی و هیپرکلسمی

۵- **فـــامیلی:** موتاســـیون در ژن گیرنـــده‌ی V_2 و یـــا در ژن آکواپورین ۲

نکته: دمکلوسیکلین یکی از درمان‌های SIADH می‌باشد.

فلوراید — لیتیم

DE L CO F

کلشی سین — دمکلوسیکلین

ADH با اثر بـر **توبـول هـای جمـع کننـده**، موجـب افـزایش نفوذ پذیری به آب و خروج آب از لوله ها می شود، و اسمولاریته ادرار را زیاد می کند. اگر ADH با حداکثر قدرت ترشح شود و کلیه سالم باشد، ادراری تولیـد مـی شـود کـه 1200 mosm/kg غلظـت دارد. امـا اگرADH نباشد، این عدد بـه 100 mosm/kg مـی رسـد، (یعنـی تولید ادرار حجیم و بسیار رقیق) ایـن عـدد در ادرار نرمـال 200-250 است.

◆ تشخیص‌های افتراقی:

در سه حالت زیر پلی اوری + پلی دیپسی داریم :

۱-DI ۲- پلی دیپسی اولیه ۳- DM

۱) **DI (Diabetes insipitus) :** اگر ADH نداشته باشیم، آب زیادی دفع شده و **ادرار رقیق** و حجیم می شود، در مقابل **خون غلیظ** میگردد و میزان نمک در خون افزایش می یابد، و بیمار **هیپرناترمیک** می گردد. (پلی اوری یعنی 3 lit/day < ادرار)

۲) **پلی‌دیپسی اولیه:** یک اختلال وسواسی با علامت تشنگی است و بیمار مبتلا روزانه ۱۰-۵ لیتر آب می‌نوشد. در بیماری که مایع زیـاد مـی نوشد، حجم ادرار زیاد و ادرار رقیق می شود، ADH کاهش مـی یابـد، اما برخلاف DI سدیم سـرم نرمـال یـا پـائین و اسـمولالیته سرم هم پایین است.

۳) **DM:** در موارد DM کنترل نشده، هم پلی اوری و پلی دیپسـی وجود دارد .

نکته: یک علامت بالینی که به افتـراق DI و پلـی‌دیپسـی اولیـه کمک می‌کند این است که **بیماران مبتلا به DI، نوشیدنی‌های خنک را ترجیح می‌دهند.**

برای افتراق ۳ حالـت فـوق (DI ، پلـی دیپسـی و دیـورز اسموتیک) اولین قدم چک کردن اسمولاریته ادراری است:

- **اگر اسمولاریته ادرار> ۲۵۰ در لیتر باشد،** نشـان دهنـده دفع مواد محلول مثل گلوکز یا مانیتول است ← **دیورز اسموتیک** (مانند DM)
- **اگر اسمولاریته ادرار < ۱۰۰ در لیتر باشـد،** نشـان دهنـده دفع آب است، که علت آن یا پلی دیپسـی و یـا کمبـود ADH اسـت. جهت افتراق این دو از **تست محرومیت ۱۲ تا ۱۸ ساعته از آب** استفاده می کنیم :

الف) اگر فرد، **پلی دیپسی اولیه** داشته باشد، در این صورت ادرار کـم و غلیظ می شود، دفع به کمتر از ۰/۵ cc/min مـی‌رسـد و اسـمولاریته بـــالا مـــی رود (**اگـــر اســـمولاریته ادرار بـــالا رفـــت پلی دیپسی اولیه داریم**).

ب) اگـر اسـمولاریته ادرار بعـد از محرومیـت، همچنـان پـایین باشـد، (SG < 1.005) بیمار DI دارد، کـه مـی توانـد Central و یـا Nephrogenic باشـد، کـه هـر کـدام مـی توانـد بـه صـورت Complete یا Incomplete (Partial) باشد.

ج) اگر تست محرومیت از آب انجام دادیم و SG افزایش نیافت، قدم بعدی تجویز دسموپرسین یا DDAVP (ADH) است، اگر اسمولاریته‌ی ادرار بیش از ۵۰٪ افزایش یافت، علت دیابت بی‌مزه سنترال کامل است (یعنی بیمار کمبود ADH داشته و الآن به تجویز ADH جواب داده است). در پرنوشی اولیه اسمولاریته کمتر از ۱۰٪ در پاسخ به DDAVP افزایش می‌یابد.

اگر اسمولاریته کمتر از ۵۰٪ افزایش یابد علت یا DI نفروژنیک است یا Partial central DI که برای افتراق این دو علت باید میزان ADH چک شود که در NDI بالا یا طبیعی و در Partial CDI پایین است.

***مثال:* مردی با پلی‌اوری (6400cc = حجم ادرار) و 85mosm/kg = اسمولاریته ادرار مراجعه نموده است. پس از انجام تست محرومیت از آب Uosm=95 است. با تزریق ADH اسمولاریته ادرار به 115 رسید، اقدام بعدی کدام است؟**

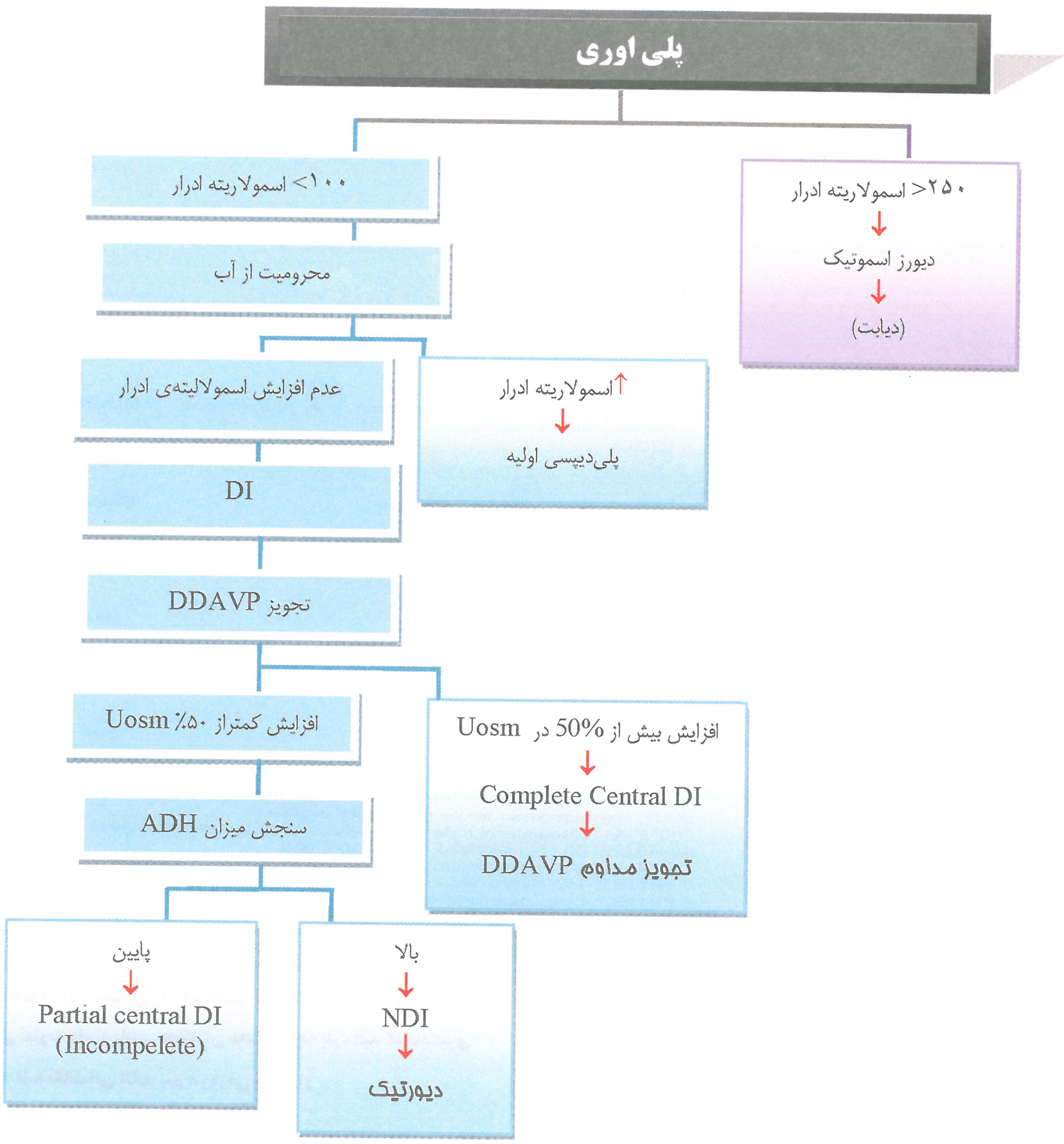
پاسخ: چک میزان ADH

درمان DI : در ابتدای درمان باید علت زمینه ای برطرف شود .

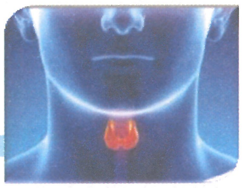
✓ درمان در NDI با دیورتیک و محدودیت مصرف نمک انجام می شود، که به دنبال آن بیمار هیپوولمیک شده، در نتیجه از توبول پروگزیمال بخشِ اعظمِ آب جذب می شود و به توبول دیستال نمی رسد، تا نیاز به ADH باشد.

✓ درمان در CDI تجویز مادام العمر DDAVP است.

نکته: در کسانی که تحت عمل جراحی هیپوفیز قرار گرفته‌اند چون امکان دارد CDI موقت باشد در تجویز AVP باید احتیاط کرد و نباید این دارو را بطور دائم تجویز کرد بلکه فقط جهت جلوگیری از هیپوناترمی و امکان ایجاد SIADH وجود دارد.



فصل ۲ بیماری‌های آدرنال

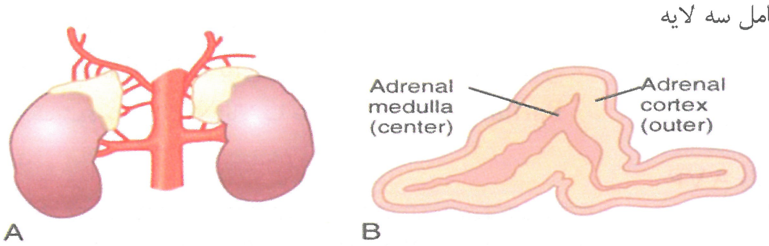


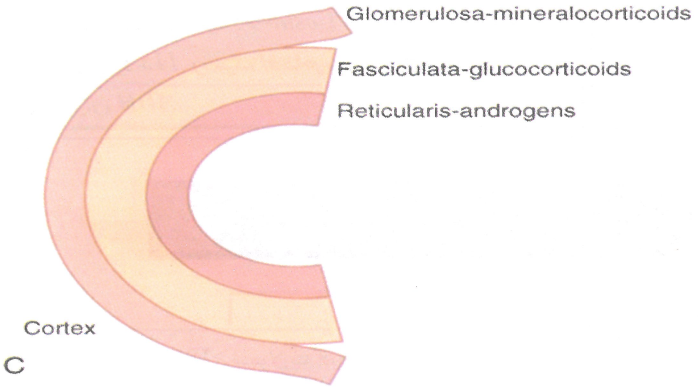
آدرنال از دو بخش کورتکس و مدولا ساخته شده است . مدولای آدرنال جزء سیستم سمپاتیک است . کورتکس از خارج به داخل شامل سه لایه است (GFR) :

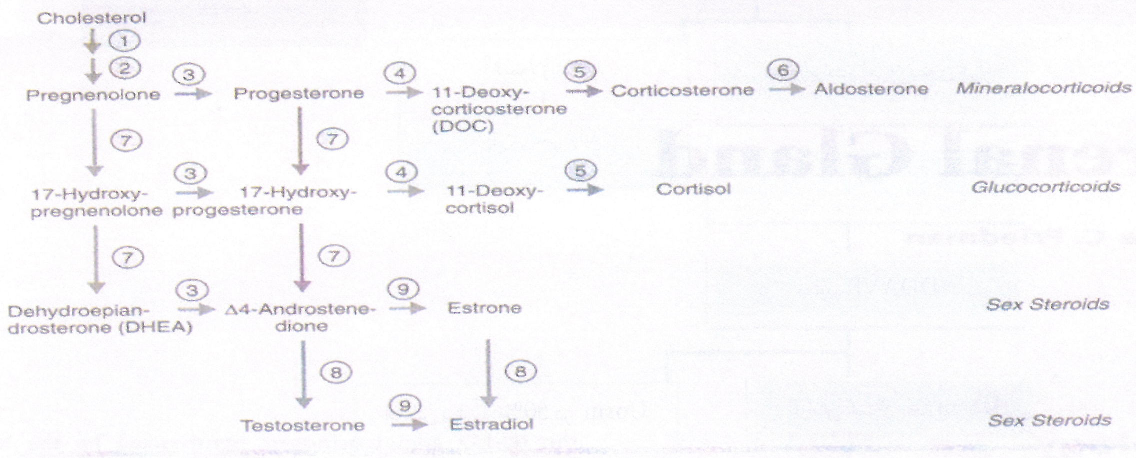
۱-لایه گلومرولوزا: آلدوسترون تولید می کند.

۲-لایه فاسیکولاتا: کورتیزول تولید می کند.

۳-لایه رتیکولاریس: هورمون های جنسی را می سازد.







Enzyme Number	Enzyme (Current and Trivial Name)
1	StAR; Steroidogenic acute regulatory protein
2	CYP11A1; Cholesterol side-chain cleavage enzyme/desmolase
3	3β-HSD II; 3β-Hydroxylase dehydrogenase
4	CYP21A2; 21α-Hydroxylase
5	CYP11B1; 11β-Hydroxylase
6	CYP11B2; Corticosterone methyloxidase
7	CYP17; 17α-Hydroxylase/17, 20 lyase
8	17β-HSD; 17β-Hydroxysteroid dehydrogenase
9	CYP19; Aromatase

[توجه: این الگوریتم عینا از text سیسیل ۲۰۱۰ برداشته شده است و به نظر می‌رسد که با گفته‌های استاد کمی تفاوت داشته باشد. همکاران محترم توجه بفرمائید که یادگیری کلیه نکات این الگوریتم ضرورتی ندارد.]

نکته: ACTH روی کورتیزول اثر مستقیم دارد، ولی تاثیر آن روی آلدوسترون ناچیز بوده و فقط روی تنظیم سیرکادین آن نقش دارد. فاکتور اصلی تنظیم کننده‌ی Ald، سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون است و مقدار K و حجم خون است.

نکته: تمام هورمون های جنسی از LDL (کلسترول) ساخته می شوند. کلسترول به **پرگننولون** تبدیل می گردد. پرگننولون از یک سو به **پروژسترون** تبدیل می گردد که در اثر آنزیم ۲۱-آلفاهیدروکسیلاز از آن، ۱۱- دی اکسی کورتیکوسترون (11-DOC) و سپس با تاثیر آنزیم ۱۱- بتا هیدروکسیلاز، کورتیکوسترون و نهایتاً **آلدوسترون** ساخته می شود. از سوی دیگر پرگننولون به ۱۷- هیدروکسی پرگننولون و سپس ۱۷-هیدروکسی پروژسترون (**۱۷ OHP**) تبدیل می شود که به ترتیب بر اثر ۲۱- آلفا هیدروکسیلاز و ۱۱- بتا هیدروکسیلاز به ۱۱- دِ اُکسی کورتیزون و در نهایت **کورتیزول** تبدیل می گردد. از ۱۷ هیدروکسی پرگننولون ، **DHEA** (دهیدرواپی آندروسترون) هم تولید می شود که به آندروستندیون و آن هم بر اثر آروماتاز به **استرون** تبدیل می‌شود.

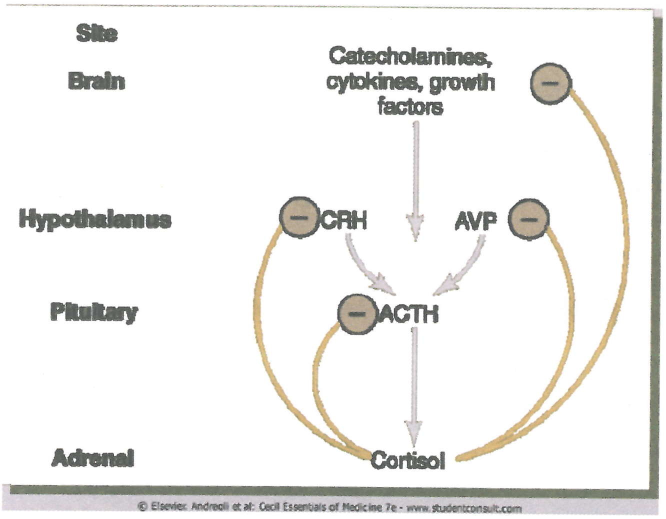
نکته: هر چه بافت چربی خانمی بیشتر باشد میزان تبدیل استرادیول به تستوسترون در وی بیشتر است به همین دلیل علاوه بر آلداکتون (spironolactone) که اثرات آنتی آندروژنی دارد، این بیماران از کاهش وزن نیز سود می‌برند.

اثرات اندوژنی DHEA و DHEAS و اندروستوندیون کم است ولی دریافت چربی می‌تواند به تستوسترون تبدیل شوند.

نکات:

- ✓ **متی راپون** ، ۱۱ بتا هیدروکسیلاز را مهار می کند و باعث کاهش کورتیزول می شود، در نتیجه ACTH بالا رفته و با تاثیر روی کورتکس آدرنال، DOC -۱۱ بالا می رود. (ماده قبل از آنزیم افزایش و ماده بعد از آن کاهش می یابد.) اگر نارسایی آدرنال وجود داشته باشد، به دنبال تجویز متی راپون، 11-DOC بالا نمی رود.
- ✓ **11-DOC** یک مینرالوکورتیکوئید **بسیار قوی** است و از آلدوسترون قوی تر است.
- ✓ DHEA و آندروستندیون آندروژن‌های ضعیف هستند که فقط در آدرنال ساخته می‌شود و در خانم‌ها باعث ویریلیزیشن می‌شود.
- ✓ اگر بیماری با علائم ویریلیزیشن مراجعه کرد و در آزمایش خون مقدار تستوسترون ۱۰ برابر نرمال بود و مقدار DHEA ۵ برابر نرمال بود، یعنی منشأ آن آدرنال است (و نه گنادها).
- ✓ گلوکوکورتیکوئیدها بر روی ترشح ACTH و CRH فیدبک منفی اعمال می‌کنند.

نکته: آلدوسترون به گیرنده مینراکورتیکوئید I متصل می‌شود ولی کورتیزول به مینراکورتیکوئید I و گلوکوکورتیکوئید II متصل می‌شود. تحریک مینرالوکورتیکوئید I باعث جذب Na و دفع K از توبول‌های کلیه می‌شود و این نشان‌دهنده اثر داشتن کورتیزول روی جذب Na و دفع K است. هورمون کورتیزول توسط آنزیم 11BHSD (۱۱-بتا- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز) به شکل غیرفعال کورتیزون تبدیل می‌شود.

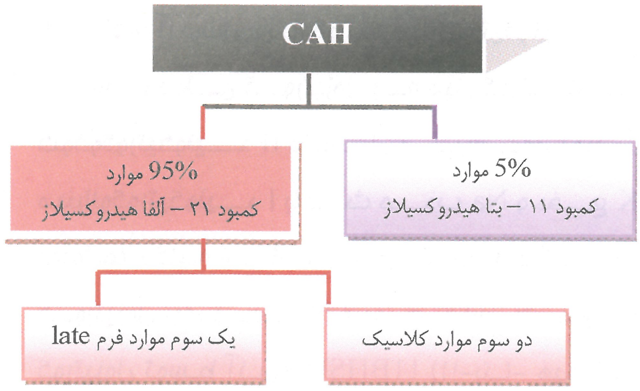


© Elsevier. Andreoli et al: Cecil Essentials of Medicine 7e - www.studentconsult.com

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH)

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) به اختلالات سنتز استروئید آدرنال گفته می‌شود که منجر به کمبود گلوکوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئید می‌شود و به علت کمبود کورتیزول، افزایش جبرانی ACTH موجب هیپرپلازی آدرنال و افزایش تولید استروئیدها می‌شود. این اختلال ۵ زیر گروه دارد که تمام آنها AR هستند. در ۹۵٪ موارد، **کمبود ۲۱α – هیدروکسیلاز** (CYP21) است . علت این اختلال است که در نتیجه آن، تولید آلدوسترون و کورتیزول از کلسترول متوقف می گردد علائم **آدیسون** بروز پیدا می کند .(از دست دادن نمک، فشار خون پایین، هایپرکالمی ، اسیدوز خفیف متابولیک، ...) MSH نیز به همراه ACTH افزایش یافته، پیگمانتاسیون پوست و مخاط ایجاد می کند.

به علت افزایش ACTH آدرنال هیپرپلاستیک می شود و بقیه کلسترول به طرف تولید **DHEA** و هورمون های جنسی می رود و بیمار تحت تأثیر حجم زیادی از آندروژن قرار می گیرد.



A) کمبود ۲۱α– هیدروکسیلاز

در این نوع به علت اختلال در ۲۱ هیدروکسیلاسیون، هیدروکسی پروژسترون و پروژسترون نمی‌توانند به ۱۱– داکسی کورتیزول و ۱۱–داکسی کورتیکوسترون (11-Doc) تبدیل شوند و در نتیجه نارسایی در تولید کورتیزول و آلدوسترون ایجاد می‌شود. کمبود کورتیزول منجر به افزایش ACTH می‌شود و در نتیجه **تولید ۱۷–هیدروکسی پروژسترون و پروژسترون زیاد می‌شود.** همچنین افزایش تولید ACTH منجر به افزایش ساخت آندروستندیون و DHEA می‌شود که می‌توانند به **تستوسترون** تبدیل گردند.

کمبود ۲۱– آلفا هیدروکسیلاز ۲ نوع است :

۱– نوع کلاسیک (کمبود مطلق یا شدید) :

در زمان تولد یا در کودکی تظاهر می‌یابد دو سوم آنها درجاتی از کمبود Ald دارند (**فرم از دست دهنده‌ی نمک یا Salt losing**) که با ضعف و هایپوتانسیون ، هیپرکالمی و دفع نمک تظاهر می‌یابد)

نکته: پروژسترون و ۱۷–هیدروکسی پروژسترون هم که آنتاگونیست‌های مینرالوکورتیکوئید هستند **در از دست دادن نمک نقش دارند.**

از طرف دیگر با افزایش تولید تستوسترون، در پسر بچه ها **بلوغ زودرس**، و در دختر بچه ها **هرمافرودیسم کاذب زنانه با ظاهر مردانه** (46XX با ژنیتالیای پسرانه) رخ می دهد و وقتی این فرد به سن بلوغ می رسد، صفات ثانویه جنسی در وی بروز نمی کند.

Male (46XY) —آندروژن بالا→ بلوغ زودرس جنسی
Female(46XX) —آندروژن→ هرمافرودیسم کاذب زنانه

تشخیص:

در صورت شک به کمبود ۲۱α– هیدروکسیلاز مفیدترین تست تشخیصی، چک کردن 17OHP (۱۷– هیدروکسی پروژسترون) است که اگر 200ng/dL<17-OHP باشد، به نفع تشخیص است.

اگر تشخیص قطعی نشد می‌توان از **تست تحریکی با تجویز** ACTH (**تست کوزینتروپین**) استفاده کرد که باعث بالا رفتن 17-OHP می‌شود.

یک تست دیگر استفاده از کورتون است که با کاهش ACTH باعث کاهش سطح 17OH پروژسترون می‌شود

Imaging: به کمک **CTscan شکم**، هیپرپلازیِ قشرآدرنال مشخص می گردد.

درمان نوع کلاسیک:

در فرم کلاسیک، سه اقدام درمانی انجام می‌دهیم:

۱. کمبود کورتیزول را با جایگزینی کورتیزول درمان می کنیم .
۲. کمبود آلدوسترون را با تجویز ۹α– فلودروکورتیزون جبران می کنیم .
۳. درمانِ ازدیاد هورمون های جنسی، با **فلوتامید یا بیکلوتامید** (ضد آندروژن) یا **تستولاکتون** (مهارکننده آروماتاز) صورت می گیرد.

۲– نوع LATE: (کمبود خفیف یا نسبی)

در این نوع ، کمبود ۲۱α–هیدروکسیلاز خفیف است. شایعترین بیماری AR در انسان است و در یهودیان اشکنازی خیلی شایع می باشد. چون کمبود آنزیم نسبی است، پس Salt Wasting ندارند و علائم **به هنگام بلوغ** به صورت ویریلیزاسیون و **اختلال قاعدگی تظاهر** می‌یابد. آلدوسترون و کورتیزول طبیعی است و تستوسترون کمی بالاست (بنابراین تغییرات شدید جنسی در این نوع از بیماری دیده نمی‌شود).

نکته: این بیماران، اگر پسر باشند، علامتی ندارند، ولی اگر دختر باشند، با هیرسوتیسم ، آکنه و آمنوره در زمان بلوغ مراجعه می کنند. (علائم فقط در جنس مونث آن هم موقع بلوغ بروز پیدا می‌کنند) (چون سطح DHEA و آندروستندیون بالاست)
همچنین هیپرکالمی و اسیدوزمتابولیک دیده نمی شود .
(خیلی شبیه PCO است).

سؤال مشخص این بخش به این صورت است که خانم جوانی با **هیرسوتیسم** مراجعه می کند و در آزمایشات **۱۷- هیدروکسی پروژسترون بالایی** دارد.

برای تأیید از تست تحریکی ACTH استفاده می‌کنیم. اگر ۳۰ دقیقه بعد از تجویز 0.25mg ACTH، **1500ng/dL<17-OHP** شود، تشخیص تأیید می‌شود.

نکاتی از کتاب اطفال:

- ✓ کمبود ۱۱β–هیدروکسیلاز و ۲۱α–هیدروکسیلاز ← به سمت پسر شدن می‌رود
- ✓ کمبود 3βHSD و ۱۷α– هیدروکسیلاز ← به سمت دختر شدن می‌رود.
- ✓ در کمبود 3βHSD و ۲۱α–هیدروکسیلاز فرد نمک از دست می‌دهد و فشار خون وی پایین است، (Na پایین و K بالا) ولی در کمبود ۱۱β–هیدروکسیلاز و ۱۷α– هیدروکسیلاز سدیم بالا و پتاسیم پایین است، **پس فشار خون** دارند.

درمان در فرم LATE :

درمان مرسوم استفاده از دگزامتازون (0.5mg در روز) برای سرکوب ACTH است اما چون فقط علایم ویریلیسم دارند استفاده از **آنتی‌آندروژن‌ها مانند اسپیرونولاکتون (100-200mg در روز) یا فلوتامید (125mg در روز) موثرتر است و عوارض کمتری دارد (درمان انتخابی)**. در کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز با شروع دیررس، نیازی به درمان جایگزینی مینرالوکورتیکوئید نیست **ولی بندرت سبب نازائی می‌شود که در این صورت نیاز به استروئیدو کلومیفن دارند.**

B) کمبود ۱۱β–هیدروکسیلاز

علت ۵٪ موارد CAH، کمبود آنزیم ۱۱- بتاهیدروکسیلاز است. در این سندرم تبدیل ۱۱- دِاُکسی کورتیزول به کورتیزول و ۱۱- دِاُکسی کورتیکوسترون به کورتیکوسترون (پیش ساز Ald) مهار شده است بنابراین در این اختلال، **تولید آلدوسترون و کورتیزول نداریم**، و در عوض هورمون های جنسی افزایش می یابند و به علت افزایش ۱۱- دِاُکسی کورتیکوسترون (11-DOC)، بیمار **علائم هیپرآلدوسترونیسم** پیدا می کند، بنابراین در این بیماران **هیپرتانسیون ، هیپوکالمی و آلکالوزمتابولیک** خواهیم داشت.

علائم به صورت پیگمانتاسیون، ضعف، خستگی و بیحالی و فشار خون بالا بروز می کند.

علایم ویریلیزاسیون نیز مثل کمبود ۲۱-آلفا هیدروکسیلاز وجود دارد و فرم دیررس آن با علایم افزایش آندروژن تظاهر می‌یابد.

تشخیص: بر اساس **افزایش ۱۱- دِاُکسی‌کورتیزول**(به صورت پایه یا بعد از تزریق ACTH) میباشد.

درمان :

درمان آن **دگزامتازون** است. با تجویز دگزامتازون یا پردنیزولون، ACTH و به دنبال آن 11-DOC کاهش می یابد. (بنابراین در کمبود ۱۱β–هیدروکسیلاز، **افزایش** فشار خون داریم، که با تجویز کورتون درمان می شود.)

نارسایی آدرنال (هیپوکورتیزولیسم)

شایعترین علت نارسایی آدرنال ، نارسایی ثانویه در اثر قطع ناگهانی **مصرفِ کورتونِ اگزوژن** است .

غیر از این علت، سایر علل عبارتند از :

۱- مادرزادی:

کمبود ۲۱α–هیدروکسیلاز و کمبود ۱۱β–هیدروکسیلاز، آژنزی آدرنال

۲- اکتسابی: دو نوع اولیه و ثانویه دارد:

a. **اولیه:** به صورت اولیه تمام کورتکس آدرنال دچار اختلال شده و هم گلوکوکورتیکوئید و هم مینرالوکورتیکوئید پایین است ولی ACTH **بالاست** و پیگمانتاسیون در بیمار مشهود است. این نوع شایعتر از نوع ثانویه است.

b. **ثانویه :** ناشی از ACTH **پایین** است (مشکل در هیپوفیز است) که لایه فاسیکولاتای آدرنال دچار اشکال میشود.

◆ نارسایی اولیه آدرنال :

دو نوع دارد : با علت **اتوایمیون (آدیسون) و غیر اتوایمیون(تخریبی) که** شایعترین علت آن در گذشته، **TB** بوده است ولی در حال حاضر، آدیسون شایعترین علتِ نارسایی اولیه آدرنال است (۶۵٪ موارد). **۷۰٪ بیماران دچار آدیسون، آنتی بادی ضد آدرنال دارند. ولی عملکرد مدولا نرمال است.**

نکته : اگر بیماری با علائم آدیسون مراجعه کند و در عکس ساده شکم، **کلسیفیکاسیون در آدرنال داشته باشد**، TB است مگر خلاف آن ثابت شود .

سایر علل نارسایی اولیه آدرنال عبارتند از:

عفونت ها: سل، قارچی، HIV, CMV

واسکولار: خونریزی دو طرفه آدرنال، سپسیس، اختلال انعقادی، ترومبوز/ آمبولی، انفارکتوس آدرنال

انفیلتراسیون: لنفوم / کارسینوم متاستاتیک، سارکوئیدوز، آمیلوئیدوز، هموکروماتوز

مادرزادی: هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH)، هیپوپلازی مادرزادی آدرنال، لکودیستروفی آدرنال

ایاتروژنیک: آدرنالکتومی دو طرفه

داروها: متی راپون، آمینوگلوتتماید، تریلوستان، کتوکونازول، میفپریستون

کمبود مینرالوکورتیکوئید بدون کمبود گلوکوکورتیکوئید:
کمبود کورتیکوسترون متیل اکسیداز، نقص ایزوله ناحیه‌ی گلومرولوزا داشته و **درمان با هپارین** می‌باشد.

پاتوژنز : بیماری آدیسون یک اختلال اولیه و اسپورادیک است (مکانیسم این بیماری تخریب قشر آدرنال توسط **آنتی‌بادی** از جنس IgG می‌باشد)، پس این بیماران آلدوسترون و کورتیزول خون پایین خواهند داشت اما به علت وجود گنادها سطح هورمون‌های جنسی در این بیماران طبیعی است.

گاهی ممکن است آدیسون جزئی از **نارسایی چند غده ای اتوایمیون** (APGF) باشد، که مشتمل بر ۲ نوع است :

- ✓ **تیپ I (پاک یادت نره) : پ**اراتیروئید کم کار (Ca↓) + **آ**دیسون + **کا**ندیدیازیس جلدی – مخاطی (فعالیت Tcell مختل است)
- ✓ **تیپ II (سندرم اشمیت) :** اختلال **اتوایمیون** تیروئید (گریوز یا هاشیموتو) + آدیسون + **DM تیپ یک**

نکته: تیپ I در کودکان بیشتر بروز می‌کند و تیپ II بیشتر در بالغین دیده می‌شود.

Case : بچه با ضعف و خستگی و بی حالی، مخاط دهان برفکی، یا ضایعات قارچی انگشتان دست و BP↓ مراجعه کرده است. در آزمایشات، K = ۵/۸ (↑)، PH = ۷/۲۵ و بی کربنات = ۲۳ . اقدام بعدی چیست؟جواب: اندازه گیری کلسیم جهت ارزیابی پاراتیروئید (پاک)

نکته: در بیماری که سابقه DM نوع یک داشته و در حال حاضر با کم کاری تیروئید مراجعه کرده، باید آدیسون R/O شود.

◆ اختلالات ثانویه آدرنال:

علل عبارتند از:

a. نارسایی ثانویه آدرنال:

- نقص عملکرد هیپوتالاموس/هیپوفیز
- قطع ناگهانی گلوکوکورتیکوئید اگزوژن (شایعترین علت)
- بعد از برداشتن تومور مترشحه ACTH

b. هیپوآلدوسترونیسم هیپورنینمیک (RTA تیپ IV)

- نفروپاتی دیابتی
- بیماری های توبولو اینترستیشیال
- اوروپاتی انسدادی
- نوروپاتی اتوایمیون
- NSAIDs
- دارو های بتاآدرنرژیک

پیشگیری از نارسایی ثانویه به قطع مصرف کورتون:
درمان یک روز در میان با گلوکوکورتیکوئید ، محور HPA را کمتر از مصرف روزانه آن مهار می کند.

سیر طبیعی برطرف شدن مهار آدرنال: در ابتدا به صورت افزایش ACTH و سپس طبیعی شدن سطح کورتیزول پلاسما و در نهایت طبیعی شدن پاسخ کورتیزول به ACTH رخ می‌دهد. بهبودی کامل محور HPA می تواند یکسال طول بکشد که مربوط به بهبودی نورون های CRH است.

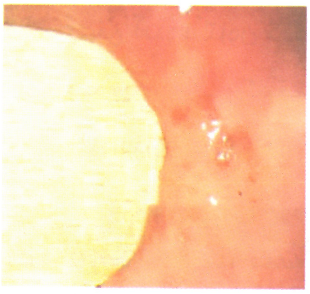
◆ علائم نارسایی آدرنال :

بالینی: ضعف و خستگی افزایش یابنده (مهمترین علامت)، بی اشتهایی، افت فشار خون، **استفراغ‌های بی‌دلیل، میل شدید به خوردن نمک، درد شکم به علت هیپرکالمی،** پیگمانتاسیون (ابتدا در سطوح اکستانسور، خطوط کف دست و مخاط دهان). **آزمایشگاهی:** هیپرکالمی، هیپوناترمی، **اسیدوز متابولیک خفیف** ، آنمی خفیف، لنفوسیتوز، **هایپرکلسمی و هایپرکلسیوریا** (ثانویه به اسیدوز)، ائوزینوفیلی و هیپوگلیسمی، که **هیپوگلیسمی در کودکان شایعتر** است.

نکته از کتاب اطفال : در نوزادانی که با علائم درد شکم، استفراغ و بی اشتهایی مراجعه می کنند، آدیسون با استنوزپیلور اشتباه می شود ولی **در استنوز بعلت از دست رفتن اسید، آلکالوز متابولیک** وجود دارد، **پتاسیم نیز نرمال تا پایین است.**




پیگمانتاسیون نوک پستان در آدیسون – پیگمانتاسیون اسکار در آدیسون

پیگمانتاسیون چینهای کف دست در آدیسون – پیگمانتاسیون مخاط دهان در آدیسون

◆ تشخیص نارسایی حاد آدرنال:

در بیماری که با **هیپوتانسیون در حالت شوک** (استرس) و مشکوک به نارسایی حاد آدرنال مراجعه کرده است، نباید درمان تا آماده شدن جواب آزمایشات به تعویق افتد لذا **اولین اقدام** پس از گرفتنِ نمونه خون برایِ چک کردنِ کورتیزول و ACTH و آلدوسترون و رنین پلاسما، **تجویزِ سرم N/S و هیدروکورتیزون** (IV stat 100mg و سپس 100mg هر ۶ ساعت) است.

و در جواب آزمایشات:

- **اگر کورتیزول خون بیش از 34 µg/dl باشد، تشخیص کریز حاد آدرنال رد می شود.**
- **اگر کمتر از 10 µg/dL باشد، در حضور شوک نارسائی آدرنال مطرح می‌شود** و با تست کزینتروپین هم بالای ۹ نمی‌آید.
- **اگر بین 10-34 باشد (در یک بیمار با حال عمومی بسیار بد)، مشکل ذخیره ای آدرنال (نارسایی نسبی)** مطرح است یعنی بیمار در مواقع بدون استرس مشکلی ندارد ولی شرایط استرس‌زا برای بیمار مشکل آفرین است.

نکته مهم: در بیماری های شدید، سطح آلبومین و گلوبولین متصل به کورتیزول (CBG) پایین می آید و منجر به کاهش سطح کورتیزول تام (اما نه کورتیزول آزاد) می شود. بنابراین در بیماری‌های وخیم پایین بودن سطح کورتیزول تام نمی تواند برای نارسایی آدرنال تشخیصی باشد.

◆ تشخیص نارسایی مزمن آدرنال:

اولین اقدام تشخیصی چک کورتیزول سرم پایه صبحگاهی است، که اگر پایین بود بایستی با **تست تحریکی ACTH سنتتیک (کوزینتروپین)** تائید گردد.

بدین منظور پس از تزریق ACTH سنتتیک، کورتیزول را در فواصل صفر، 30 min، 60 min چک می کنیم:

- اگر **کورتیزول پایه صبحگاهی زیر 5 µg/dl** و **کورتیزول تحریک شده زیر 18 µg/dl** باشد، نارسایی آدرنال مطرح می گردد و درمان انجام می دهیم.
- اگر **کورتیزول صبح بین 10-18 µg/dl باشد و کورتیزول تحریک شده زیر 18 باشد**، یعنی اختلال ذخیره آدرنال داریم پس در استرس (جراحی، بارداری، عفونت) کورتیزول می دهیم.
- اگر **کورتیزول در هر زمان آزمایش، بالای 20 µg/dl باشد**، طبیعی است.

نکته: اخیرا **تست تحریکی با 1µg** کوزینتروپین برای تشخیص نارسایی خفیف (نسبی) آدرنال مطرح شده که میتواند بیماران نیازمند جایگزینی کورتیزول را در شرایط استرس نشان دهد.

◆ افتراق نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال:

- **در نارسایی اولیه:** سطح ACTH و رنین خون بالاست، سطح کورتیزول خون پایین است. آلدوسترون هم پایین است، پس افت فشار خون، اسیدوز متابولیک، هایپرکالمی و هایپوناترمی داریم و بیمار تمایل به خوردن نمک دارد. درنارسایی اولیه، بیمار **هایپرپیگمانتاسیونِ خطوط کف دست و مخاط دارد.**
- **درنارسایی ثانویه:** تحریک ACTH روی کورتکس آدرنال وجود ندارد، بنابراین سطح کورتیزول پایین است و از آنجایی که سطح آلدوسترون وابسته به رنین می‌باشد، سطح آلدوسترون طبیعی است و فشار خون و پتاسیم نرمال است و چون ACTH پایین است در نوع ثانویه **هایپرپیگمانتاسیون نداریم** و از آنجا که تقریبا هیچگاه کمبود ایزوله ACTH نداریم در نارسایی ثانویه علایم بالینی یا آزمایشگاهی **دال بر هیپوتیروئیدی، هیپوگنادیسم یا کمبود GH** وجود دارد.

نارسایی آدرنال:

A) اولیه: ACTH↑, Pigmentation(+), K↑, Na↓, pH↓, BP↓, Ald↓, Re↑.

B) ثانویه: ACTH↓، Pigmentation(-)، Re→, Ald→, pH→, Na↓, K→, BP→

پس: فشار خون ، پتاسیم و پیگمانتاسیون عامل افتراق نارسایی اولیه از ثانویه است.

نکته: هیپوناترمی در هر دو حالت اولیه و ثانویه وجود دارد و علامت مشترک این دو محسوب میشود، علت هیپوناترمی در نوع ثانویه، کمبود کورتیزول و SIADH ناشی از آن است، اما در نوع اولیه، هاپوناترمی به دلیل Salt wasting ایجاد میشود.

برای افتراق قطعی نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال اندازه گیری ACTH صبح و سطح آلدوسترون سرم و فعالیت رنین پلاسما در حالت ایستاده (حداقل به مدت ۲ ساعت) انجام می شود:

در نارسایی اولیه:

۱- 20pg/mL<ACTH

۲- فعالیت رنین <3ng/mL/h

در نارسایی ثانویه:

۱- 20pg/mL>ACTH

۲- فعالیت رنین >3ng/ml/h

نکته: تست کوزینتروپین نمی تواند نارسایی اولیه آدرنال را از ثانویه افتراق دهد چون در هر دو پاسخ کورتیزول پایین است.

نکته: عوامل مؤثر بر ترشح آلدوسترون عبارتند از: غلظت K سرم، حجم پلاسما و سطح ACTH.

ACTH مسئول نظم شبانه روزی ترشح آلدوسترون است و غلظت آلدوسترون در صبح بالاتر از غروب است.

درمان کم کاری آدرنال :

Choice درمان در آدیسون: هیدروکورتیزون (15-20 mg صبح و 5 mg 4PM) + **فلودروکورتیزون** 100 µg/day است.

در بیمار مبتلا به آدیسون که بعنوان مثال روزی 15-30 mg هیدروکورتیزون و 100 µg فلودروکورتیزون می گیرد، در شرایط **استرس ماژور** (جراحی ، زایمان و CVA و MI) میزان کورتیزون 150-300 mg (حدود ۱۰ برابر loading dose) می شود و در شرایط **استرس مینور** (تب ، تهوع و استفراغ و جراحی کوچک) میزان نیاز **دو برابر** نیاز پایه میشود، ولی **فلودروکورتیزون افزایش داده نمی شود.**

- **معیار کفایت جایگزینی هیدروکورتیزون، بهبود علائم بالینی است** (حداقل دوز گلوکوکورتیکوئید داده می شود بطوری که علایم کمبود آن مثل درد مفصل و درد شکم یا اسهال بر طرف شود و علایم افزایش کورتون نیز حداقل شود).
- **معیار کفایت جایگزینی فلودروکورتیزون در بیماران، اندازه گیری فعالیت رنین خون** است که اگر PRA (پلاسما رنین اکتیویتی) بالای 3 ng/ml/h باشد، یعنی آلدوسترون کم است و باید دارو را افزایش بدهیم، و اگر کمتر از 1ng/mL/h باشد، یعنی آلدوسترون بالاست و دارو را کاهش میدهیم.

هیپوآلدوسترونیسم هیپورنینمیک

در این اختلال کمبود آلدوسترون در **نتیجه کاهش ترشح رنین** از دستگاه ژوکستا گلومرولی کلیه است.

علایم: کمبود آلدوسترون منجر به **هیپرکالمی و اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک** می شود. **معمولا سدیم پلاسما طبیعی است** ولی اغلب حجم کلی پلاسما پایین است.

رنین و آلدوسترون پلاسما کاهش یافته و در پاسخ به هیپوکالمی هم افزایش نمی یابند.

علل: شایعترین علل زمینه **دیابت و بیماری های مزمن توبولواینترستیشیال هستند.**

علت دیگر آن **هایپوتانسیون اورتوستاتیک اتونوم** می باشد که در این حالت تحریکاتی مثل وضعیت ایستاده یا هیپوولومی که بوسیله ی بارورسپتورها منتقل می شوند قادر به پاسخ طبیعی و افزایش رنین نیستند. علل دیگر **داروها** هستند (**شامل** ACEI ،NSAIDs، **بتابلوکر می باشد**).

درمان:

۱) **برای درمان هایپرکالمی و اسیدوز:** محدودیت مصرف پتاسیم + فلودروکورتیزون یا لازیکس می‌دهیم

۲) **برای درمان اورتوستاتیک هایپوتانسیون:** فلودروکورتیزون یا آگونیست آلفا-۱ مثل **میدودرین** می‌دهیم.

سندرم کوشینگ

سندرم کوشینگ: یعنی کورتیزول بالای سرم به هر دلیلی + علائم بالینی کوشینگ

بیماری کوشینگ: آدنوم مترشحه ACTH در هیپوفیز

کورتیزول در برخی حالات به **صورت فیزیولوژیک** بالا می رود، مثلاً در **استرس، ورزش، سه ماه آخر حاملگی و ورزش منظم سنگین**، حالت **پاتولوژیک** این افزایش را در **سندرم کوشینگ** اندوژن و یا اگزوژن می بینیم (مصرف استروئید اگزوژن شایعترین علت است).

سایر علل پاتولوژیک افزایش کورتیزول: افسردگی، الکلیسم، **بی‌اشتهایی عصبی**، اختلال پانیک، محرومیت از الکل یا نارکوتیک.

◆ انواع افزایش آندوژن کورتیزول :

۱– وابسته به ACTH :

سطح ACTH خون بالا است. ۸۵ ٪ علل آندوژن را شامل می شود. علت افزایش ACTH می تواند **آدنوم هیپوفیز (بیماری کوشینگ)** (۸۵٪ موارد وابسته به ACTH) و یا تولید **نابجای خارج از هیپوفیز باشد (۱۵٪) که شایعترین حالت آن ناشی از تومور ریه مثلا کارسینوم Small cell و بعد پانکراس میباشد.**

سندرم کوشینگ وابسته به ACTH اکتوپیک یا در اثر ضایعات بدخیم است مثل کارسینوم Small cell ریه که اساسا اول فرد علائم سرطان را نشان می‌دهد و در طی بیماری علائم سندرم کوشینگ ولی گاهی یک ضایعه خوش‌خیم مثل کارسینوئید ریه یا نیموس ACTH زیاد تولید می‌کند که در این موارد سندرم کوشینگ اولین علامت بیماری است.

۲– غیر وابسته به ACTH :

سطح ACTH خون پایین است. ۱۵٪ علل آندوژن را شامل می شود. پاتولوژی اولیه در داخل آدرنال قرار دارد و میتواند به علل زیر باشد:

۱.آدنوم آدرنال (شایعترین علت)
۲.هیپرپلازی آدرنال
۳.کانسر آدرنال

سندرم کوشینگ

- **ACTH پایین(۱۵٪):** ↓
  - آدنوم آدرنال
  - هیپرپلازی آدرنال
  - کانسر آدرنال
- **ACTH بالا (۸۵٪) :** ↓
  - آدنوم هیپوفیز (۸۵٪)
  - اکتوپیک (۱۵٪)

علائم سندرم کوشینگ

۱– علائم غیر اختصاصی : در کل در فرم‌های غیرسرطان سندرم کوشینگ نسبت به ابتلای زن به مرد ۱/۴ است.

شایع‌ترین علامت کوشینگ، چاقی تنه ای (۹۵٪) همراه با دست و پای لاغر است .

- Buffalo Hump
- Moon Face(75%)
- اختلالات قاعدگی (اولین علامت کوشینگ در زنان است)
- هیرسوتیسم ۶۵٪
- ضعف عضلات پروگزیمال ۶۰٪
- استئوپروز ۴۰٪
- HTN (کورتیزول و آلدوسترون، هر دو، توسط ۱۱بتاهیدوکسی استروئید دهیدروژناز غیرفعال می شوند. وقتی سطح کورتیزول سرم بالا می رود، این آنزیم مشغول کورتیزول شده و باعث میشود آلدوسترون مدت بیشتری در کنار گیرنده خود قرار گیرد.)
- GTT مختل=۶۵٪
- **تری گلیسیرید** و کلسترول بالا=۷۰٪
- پلاکت بالا
- پتاسیم پائین
- آلکالوزمتابولیک
- افسردگی=۷۰٪ ، اختلال خواب و خلق، خستگی شدید
- آکنه و هیرسوتیسم دیررس در زنان
- کاهش لیبیدو
- سندرم تونل کارپ

سایر علائم غیر اختصاصی هستند .

نکته: علائم هایپرآلدوسترونیسم (HTN، هایپوکالمی و آلکالوز متابولیک) معمولاً در موارد **نابجای تولید** ACTH، که سطح آن خیلی بالاست دیده می‌شود.

۲-علائم تقریباً اختصاصی (افتراق کوشینگ از چاقی) :

برافروختگی صورت، **استریای بنفش رنگ** با پهنای بیش از ۱cm در ناحیه شکم، پوست نازک صورت و انگشتان و **ناحیه بازو**، برجستگی چربی در ناحیه **سوپرا کلاویکولار**.

۳- یافته های آزمایشگاهی:

افزایش ALP، گرانولوسیتوز، ترومبوسیتوز، هیپرکلسترولمی، هیپرتری‌گلیسیریدمی و عدم تحمل گلوکوز.(آلکالوز و هایپوکالمی معمولا در بیماران مبتلا به افزایش شدید کورتیزول به علت سندرم ترشح نابجای ACTH وجود دارد).

نکته: در بیماری کوشینگ یا بندرت در ترشح اکتوپیک ACTH، در حضور UFC بالا، ممکن است ACTH نرمال باشد.

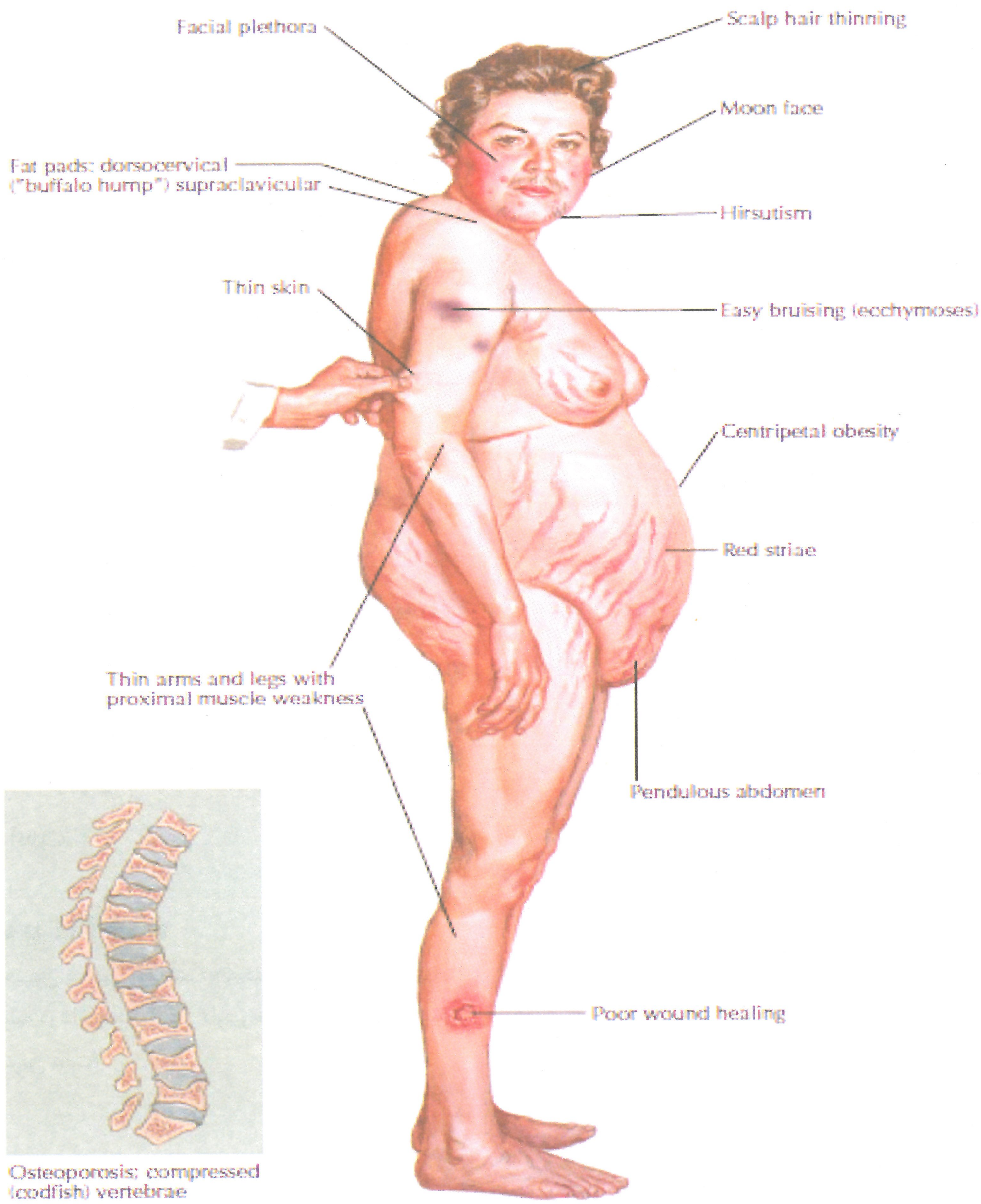
تشخیص سندرم کوشینگ: اولین قدم تشخیص؛ اثبات بیوشیمیایی

اگر سابقه بیمار و یافته‌های معاینه تیپیک، مطرح کننده هیپرکورتیزولیسم باشد، **برای تشخیص بیوشیمیایی** سندرم کوشینگ از یکی از سه روش زیر استفاده می‌کنیم:

۱- UFC (اندازه‌گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته) **(بهترین روش) ولی در خصوص نارسایی کلیه قابل اعتماد نیست.**

۲- **اندازه‌گیری کورتیزول آزاد بزاق اواخر شب** (شبیه کورتیزول آزاد سرم است)

۳- **اندازه‌گیری کورتیزول آزاد سرم اواخر شب یا عصر**



۱) UFC: این آزمایش برای تشخیص سندرم کوشینگ بسیار حساس است (۹۰٪):

a. در فرد نرمال طی ۲۴ ساعت باید کمتر از ۵۰ µg باشد.
b. در مبتلایان به سندرم کوشینگ در ۹۰٪ موارد طی ۲۴ ساعت بین ۲۰۰–۵۰ µg است.
c. در سندرم ACTH اکتوپیک، آدنوم یا کارسینوم مترشحه، UFC طی ۲۴ ساعت اغلب بیشتر از ۲۰۰ µg است.

نکته: OST (آزمایش مهار شبانه با 1mg دگزامتازون)
(Overnight.Dexamethasone.Suppression.Test)
اگر بیماری علائم تیپیک ندارد و شک به افزایش کورتیزول داریم می‌توان از OST برای غربالگری کمک گرفت.
ساعت ۱۱ شب 1mg دگزامتازون داده و ۸ صبح سطح کورتیزول سرم را می‌سنجیم.
- اگر کورتیزول صبح بیشتر از ۱/۸ µg/dL باشد مطرح کننده افزایش کورتیزول است. (تست مثبت)
- البته این تست مثبت کاذب و منفی کاذب زیادی دارد.
- بنابراین اگر فردی UFC بالا داشت یا OST مثبت داشت، احتمالا سندرم کوشینگ دارد.

۲) **اندازه‌گیری کورتیزول بزاق اواخر شب:**
چون اندازه‌گیری سطح کورتیزول شبانه مشکل است، سنجش کورتیزول بزاق می‌تواند انجام شود. این تست حساسیت و ویژگی بالایی برای تشخیص سندرم کوشینگ دارد و در دو شب متوالی اندازه‌گیری می‌شود.

۳) **اندازه‌گیری کورتیزول سرم:**
غلظت پلاسمایی کورتیزول، بین ساعت ۸–۶ صبح حداکثر و نیمه شب حداقل است، بطوری که در صبح ۲۵–۸ µ g/dL و نیمه شب ۵ µ g/dL است. در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ این تغییرات وجود ندارد. اگر کورتیزول شب یا عصر از نصف مقدار صبح بیشتر باشد، تشخیص سندرم کوشینگ بسیار محتمل است. زیرا در سندرم کوشینگ تغییرات سیرکادین کورتیزول وجود ندارد.

نکته: برای تشخیص یا رد سندرم کوشینگ سنجش کورتیزول بزاق یا UFC چند بار باید تکرار شود چون طبق شواهد اخیر سطح کورتیزول در تعداد زیادی از بیماران گاهی اوقات بالاست نه همیشه.



Cushing's syndrome

دومین قدم: تشخیص افتراقی و تعیین علت

وقتی که تشخیص سندرم کوشینگ قطعی شد، لازم است عامل افزایش کورتیزول تعیین گردد.

آزمایش اولیه اندازه‌گیری ACTH میباشد:
a) اگر بالا رفته باشد ← یا بیماری کوشینگ (آدنوم هیپوفیز) داریم یا سندرم ACTH اکتوپیک
b) اگر مهار شده است ← سندرم کوشینگ داریم ← با رادیوگرافی (MRI, CT) غده آدرنال را بررسی می‌کنیم.

***مثال:** بیماری با علائم ضعف و بی‌حالی و BP افزایش یافته و Buffalo Hump و UFC=150 مراجعه نموده است. اقدام بعدی کدام است؟*
۱– اندازه‌گیری ACTH ۲– HDDT
۳– MRI مغز ۴– BIPSS
***پاسخ:** گزینه ۱. زیرا ۸۵٪ علل سندرم کوشینگ وابسته به ACTH بوده که با چک کردن آن و اثبات پایین بودن ACTH می‌توان این دسته علل (مثل آدنوم هیپوفیز و ترشح اکتوپیک ACTH) را R/O کرد.*

سومین قدم: افتراق دو علت ACTH نرمال تا بالا (افتراق آدنوم هیپوفیز از ACTH اکتوپیک)

از آنجا که ۱۰٪ افراد به صورت طبیعی یک آدنوم غیر فانکشنال در هیپوفیز خود دارند، برای اینکه بیماری کوشینگ هیپوفیزی را از ACTH اکتوپیک افتراق دهیم، به یکی از این روش‌ها متوسل می‌شویم:

۱– HDDST (تست سرکوب شبانه دگزامتازون با دوز بالا)
(High.Dose.Dexamethasone.Suppression.Test)

می‌توان به ۲ روش این تست را انجام داد:

a. **تست مهار دگزامتازون (تست Liddle)** : دگزامتازون 0.5mg خوراکی هر ۶ ساعت به مدت ۲ روز سپس 2mg به مدت دو روز دیگر داده می شود و سپس UFC اندازه گیری می شود که در **آدنوم هیپوفیز، کورتیزول به کمتر از ۱۰٪ نمونه پایه خواهد رسید.** اما در ACTH اکتوپیک و تومورهای آدرنال این گونه نیست. این تست موارد مثبت کاذب زیادی دارد و باید با احتیاط تفسیر شود و قبل از عمل جراحی با تست های دیگر تأیید گردد. (این تست امروزه کاربرد چندانی ندارد)

b. **آزمایش دگزامتازون شبانه با دوز بالا:** در این تست 8mg دگزامتازون خوراکی ساعت 11pm داده می شود و ساعت 8AM روز بعد، کورتیزول پلاسما اندازه گیری می شود **که در مبتلایان به بیماری کوشینگ مقدار کورتیزول به کمتر از 50% مقدار پایه می رسد.**

بطور خلاصه تفسیر نتایج بصورت زیر است:

ACTH ↑

HDDST	HDDST
کورتیزول ساپرس شد	کورتیزول ساپرس نشد
↓	↓
Cushing's disease	Ectopic

۲- BIPSS (نمونه برداری دو طرفه از سینوس پتروزال تحتانی)

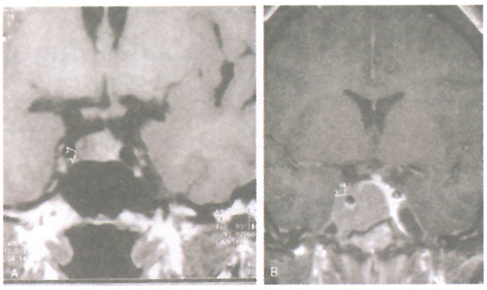
(Bilateral.Inf.Petrosal.Sinus.Sampling)

در این روش، نمونه برداری از سینوس‌های پتروزال انجام شده و سطح ACTH را در آن می‌سنجیم و با سطح ACTH خون مقایسه می‌کنیم، **اگر اختلاف (گرادیان) سطح ACTH سینوس پتروزال و خون محیطی، بیشتر از1.6 باشد**، بیماری کوشینگ مطرح شده و اگر این گرادیان، کمتر از 1.6 باشد، ACTH اکتوپیک مطرح است.

۳- تست OCRH (Ovine CRH) یا گوسفندی)

CRH گوسفندی را به بیمار تزریق کرده و مجددا BIPSS انجام می‌دهند. اگرپس از تزریق، گرادیان ACTH بیشتر از 3.2 شود، مطرح کننده **بیماری کوشینگ** است.

نکته: علت استفاده از تست‌های ۲ و ۳ این است که برخی تومورهای خوش‌خیم ریه (آدنوما) با HDDST ساپرس می‌شود پس برای R/O آن از تست‌های دیگر استفاده می‌شود.



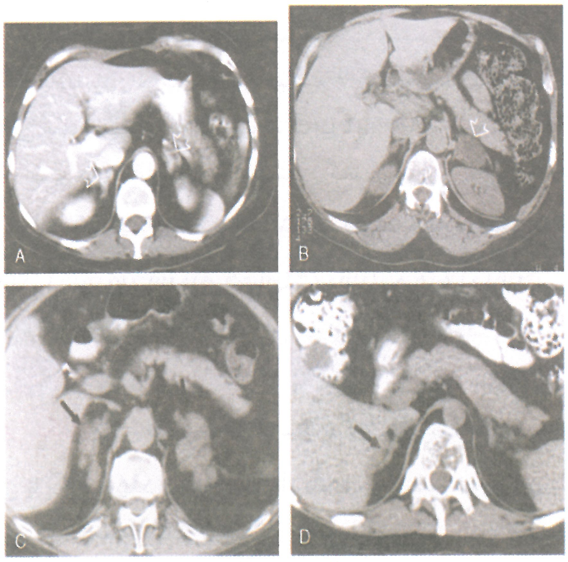
آدنوم هیپوفیز بیماری کوشینگ

چهارمین قدم: Imaging

اگر تشخیص بیماری کوشینگ تأیید شد، باید **MRI مغز با تزریق گادولینیم انجام داد (روش ارجح در تعیین محل آدنوم هیپوفیز)** و **MRI دینامیک یعنی تصویربرداری از هیپوفیز در حین ورود و خروج گادولینوم انجام می‌شود**

اگر ACTH اکتوپیک مطرح شد، باید **CT توراکس** یا **شکم** کرد.

نکته: قبل از انجام MRI باید حتما از طریق هورمونال وجود سندرم کوشینگ را اثبات کرد چون ممکن است فرد آدنوم غیرمترشحه داشته باشد. **در ۱۰٪ افراد نرمال در هیپوفیز یک آدنوما** non functional وجود دارد.



به ترتیب، ۱-هایپرپلازی دو طرفه آدرنال، ۲-آدنوم ادرنال، ۳-هایپرپلازی ماکرو ندولار، ۴-آدرنال ندولار

تشخیص:

شرح حال و معاینه بالینی به نفع هیپرکورتیزولیسم

سنجش میزان کورتیزول آزاد ادرار (UFC)، کورتیزول شبانه پلاسما یا بزاق، تست سرکوب دگزامتازون

- UFC طبیعی، کورتیزول شبانه پلاسما یا بزاق طبیعی
  - سندرم کوشینگ نامحتمل
- UFC بالا، افزایش کورتیزول شبانه پلاسما یا بزاق، عدم سرکوب با دگزامتازون
  - سندرم کوشینگ محتمل می‌باشد. در این مرحله اندازه‌گیری مجدد UFC، کورتیزول پلاسما یا بزاق شبانه انجام می‌شود.
  - اندازه گیری ACTH پلاسما

تشخیص‌های افتراقی:

- سرکوب ACTH ، وجود توده در CT یا MRI شکم
  - تومور آدرنال محتمل
  - آدرنالکتومی یک طرفه
- ACTH نرمال یا بالا
  - بیماری کوشینگ (آدنوم هیپوفیز) یا سندرم ACTH اکتوپیک
  - MRIدینامیک هیپوفیز /تست تحریکی oCRH و یا تست دگزامتازون با دوز بالا و یا نمونه‌برداری دو طرفه سینوس پتروزال تحتانی (BIPSS) همراه با 5CRH
    - افزایش کورتیزول / ACTH با oCRH ، سرکوب با تست دگزامتازون با دوز بالا، گرادیان ACTH مرکزی به محیطی بعد از تجویز oCRH در BIPSS
      - بیماری کوشینگ
      - جراحی از طریق اسفنوئید
    - نتایج منفی
      - سندرم ACTH اکتوپیک
      - درصورت یافتن محل تومور برداشت آن با جراحی

درمان سندرم کوشینگ

درمان ارجح در تمام موارد سندرم کوشینگ انجام جراحی مناسب است.

در بیماری کوشینگ، درمان ارجح **جراحی هیپوفیزکتومی ترانس اسفنوئیدال** است، که در ۸۰٪ جواب می دهد. اگر بعد از جراحی هیپوفیز افزایش کورتیزول باقی بود؛ **جراحی آدرنالکتومی** دو طرفه انتخاب غالب است. (اول جراحی هیپوفیز دوم جراحی آدرنال)

اگر بیماری به جراحی پاسخ نداد (۲۰٪ موارد)، یا رضایت به جراحی نداد، یا کاندید جراحی نبود، یا در موارد عود بیماری، قدم بعدی **رادیوتراپی** است که گاهی ایجاد پاسخ، نیاز به چند سال زمان دارد.

درمان دارویی در بیماری کوشینگ: اگر بیماری کوشینگ خفیف بود و یا بیمار منتظر نوبت جراحی بود، یا در بیمارانی که منتظر تأثیر رادیوتراپی‌اند به منظور کاهش علائم در این مدت، می بایست تولید کورتیزول درآدرنال مهار شود، که با استفاده از کتوکونازول(**کاربردی ترین دارو**)، **میتوتان، متی راپون و** RU486 **(میفه پریستون)** و Trilostang **وآمینوگلوتتماید امکان پذیر** می باشد. **داروی** Pasirotid **که آنالوگ سوماتواستاتین است سبب کاهش ترشح** ACTH **و کاهش سایز تومور می‌شود.**

◆ سندرم Nelson:

اگر در بیماری کوشینگ، بیمار کاندید عمل نبود، یا دچار عود بعد از جراحی شد، و یا دچارعوارض دارویی گردید، در آخرین مرحله می توان **آدرنالکتومی دو طرفه** انجام داد، ولی به دنبال آن، بیمار دچار **سندرم Nelson** می شود، که علت آن بزرگی واکنشی هیپوفیز و ACTH↑است و به دنبال آن بیمار دچار **هیپرپیگمانتاسیون پوستی و علائم چشمی و افتالموپلژی** (به علت بزرگی توده و اثر فشاری بر کیاسما) و **افزایش ICP می شود. برای جلوگیری از این عارضه قبل از جراحی رادیوتراپی می کنیم.**

✍ **نکته از کتاب پاتولوژی :** اگر بیماری توده ای در آدرنال داشت و دچار علائم کوشینگ یا هایپر آلدوسترونیسم بود، احتمالاً توده آدرنال، آدنوم است، ولی اگر علائم ویریلیزاسیون داشت، احتمالاً کارسینوم است.

افزایش مینرالوکورتیکوئید (هیپرآلدوسترونیسم)

هیپرآلدوسترونیسم به معنای افزایش فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی است، یعنی بیمار علائم افزایش آلدوسترون را دارد، (اما الزاماً آلدوسترون بالا نیست، مثلاً در سندرم Liddle بیمار Ald بالا ندارد اما علائم افزایش Ald را دارد.)

هایپرآلدوسترونیسم ممکن است اولیه یا ثانویه به استفراغ، سندروم بارتر، سندرم جیتلمن، مصرف دیورتیک، CHF، سندروم نفروتیک، سیروز، بارداری و بطور کلی هر عاملی که حجم مایع در گردش (ECV) را کاهش دهد، باشد.

علل شایع هیپرآلدوسترونیسم اولیه عبارت است از :

۱- آدنوم آدرنال **(سندروم Conn= ۷۵٪ موارد) (شایعترین)**

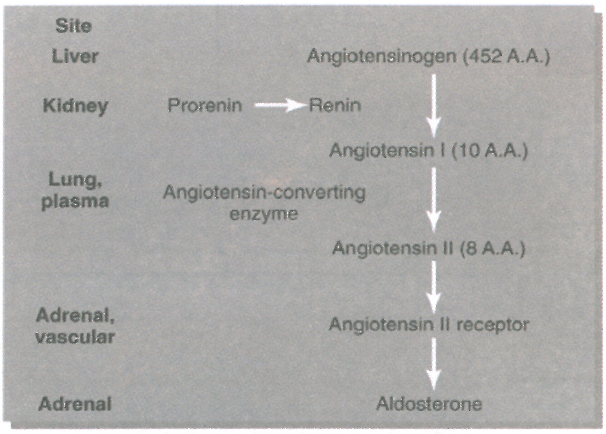
۲- هیپرپلازی دو طرفه آدرنال (۲۵٪)

۳- کانسر آدرنال (نادر ترین) (<۱٪)

مکانیسم: در هایپرآلدوسترونیسم اولیه، افزایش Ald یا افزایش فعالیت گیرندهٔ آن بطور اولیه روی داده و باعث BP↑ می‌شود. در حالی که در نوع ثانویه، افت BP یا ECV منجر به افزایش Ald می‌شود.

✍ **نکته:** وقتی جریان خون کلیه افت پیدا کند، رنین خون افزایش می یابد و در نتیجه آنژیوتانسین II بالا می رود که باعث انقباض عروق و افزایش ترشح Ald می شود.

دو علامت مهم افزایش مینرالوکورتیکوئیدها اولیه: فشارخون بالا+ آلکالوزمتابولیک و هیپوکالمی است .



© Elsevier. Andreoli et al: Cecil Essentials of Medicine 7e - www.studentconsult.com

اپروچ به هایپرآلدوسترونیسم

در بیماری که یافته‌های آزمایشگاهی هیپرآلدوسترونیسم (آلکالوزمتابولیک و هیپوکالمی) دارد، **ابتدا فشار خون چک می شود اگر هایپرتنشن داشت، در قدم دوم اندازه‌گیری میزان آلدوسترون صبح سرم و فعالیت رنین پلاسما (PRA) اندازه‌گیری می‌شود .**

در موارد زیر تشخیص هایپرآلدوسترونیسم تأیید می‌شود:
- نسبت 20ng/dL<Ald/PRA (آلدوسترون/PRA)
- آلدوسترون سرم <15ng/dL

تقسیم‌بندی هایپرآلدوسترونیسم بر اساس BP:

۱-فشار خون بالا :

a) Ald↑ و رنین↑:
افزایش ترشح رنین: تومور ژوکستا گلومرولر کلیه تنگی شریان کلیوی، مصرف OCP

b) Ald↑و رنین↓:
هیپرآلدسترونیسم اولیه (Ald به صورت اولیه، از آدنوم، هایپرپلازی یا کانسرآدرنال تولید می گردد و سبب افزایش فشار خون می شود و سپس رنین سرکوب می گردد.)

c) Ald↓ و رنین↓:
سندرم Liddle

۲-فشار خون پایین یا نرمال :

a) Barter
b) Gitelman
c) Vomiting
d) حاملگی
e) Diuretic Abuse

علائم بالینی: هیپرآلدوسترونیسم اولیه اغلب در خانم های ۵۰-۳۰ سال دیده می شود (۲ برابر مردان). این بیماران **فشار خون بالا، آلکالوزمتابولیک هیپوکالمیک، درد شکم و ضعف عضلانی، خستگی و DI (پلی اوری، پلی دیپسی و ناکچوری)** به علت هیپوکالمی دارند. گاه به علت آلکالوزمتابولیک (و **کاهش کلسیم یونیزه**) علائم شوستوک و تروسو در این بیماران مثبت می شود. در این بیماران **Ald بالا و رنین پایین** است. هیپرآلدسترونیسم اولیه عامل ۵٪ از مواردِ افزایش فشار خون می باشد.

سایر علایم هیپرآلدوسترونیسم شامل: پارستزی، رتینوپاتی، خونریزی چشم به علت افزایش BP.

مثال: ***مرد ۵۸ ساله‌ای با سابقه ۶ ساله HTN مراجعه کرده است. در حال حاضر BP=165/85، K=2.8 و ادم دارد. بیمار در حال مصرف ACE-I، لازیکس و هیدروکلروتیازید می‌باشد. اولین اقدام چیست؟***

پاسخ: از آنجایی که مصرف لازیکس و هیدروکلروتیازید هر ۲ می‌تواند هیپوکالمی ایجاد کند، پس اولین اقدام قطع داروها برای ۳-۲ روز و رژیم معمولی نمک است. سپس مجدداً پتاسیم چک می‌شود واگر باز هم پتاسیم پایین بود ممکن است بیمار هیپرآلدوسترونیسم داشته باشد.

نکته: شایعترین علت HTN ثانویه، بیماری‌های پارانشیم کلیه است.

◆ خلاصه اپروچ

- **اگر بیماری با K پایین و فشار خون بالا و الکالوزمتابولیک مراجعه کند :**

در **اولین قدم**؛ اگر بیمار دیورتیک می گیرد، بمدت ۷۲-۴۸ ساعت **دیورتیک وی را قطع** کرده و مقدار کافی نمک به رژیم غذایی اضافه می شود.

اگر علائم ادامه یافت، قدم بعدی **اندازه گیری آلدوسترون (سرم یا ادرار) و اندازه گیری فعالیت رنین پلاسما (PRA) است :**

- اگر آلدوسترون بیش از 15ng/dl یا 20<Ald/PRA باشد ، **هیپرآلدوسترونیسم** اولیه داریم، که برای یافتن علت آن رنین کمک کننده است :

نکته مهم: در برخورد با هیپرآلدوسترونیسم اولیه پس از اینکه آلدوسترون بالا و رنین پایین ثابت شد اقدام بعدی:

۱. **Oral Na Loading:** با خوردن نمک کافی تا اگر کمبود نمک به هر دلیل وجود داشته باشد رد شود.
۲. **انفوزیون نرمال سالین یک لیتر برای سرکوب فلودروکورتیزول**
۳. **Captopril Challenge Test**
- **اگر رنین > ۳باشد** ← هیپرآلدوسترونیسم هیپررنینمیک
- **اگر رنین > ۲باشد** ← هایپرآلدوسترونیسم اولیه به علت کارسینوم، آدنوم، یا هایپرپلازی است.

قدم بعدی افتراق آدنوم و هیپرپلازی آدرنال است (چون درمان اولی جراحی ودومی، مدیکال است):

برای افتراق آدنوم و هیپرپلازی می‌بایست ، **آلدوسترون و 18OHC** (۱۸ هیدروکسی کورتیکوسترون) را **ابتدا ساعت ۸ صبح و در حالت خوابیده اندازه بگیریم:**

اگر 18OHC > 50ng/dl و Ald > 20ng/dl باشد: به نفع آدنوم می‌باشد

اگر 18OHC < 50ng/dl و Ald < 20ng/dl باشد: به نفع هیپرپلازی می باشد .

سپس ۲ ساعت پس از فعالیت و عدم نشستن در ساعت AM ۱۰، موارد فوق را مجددا چک می‌کنیم:

✓ در **هیپرپلازی دو طرفه** که ترشح آلدوسترون وابسته به رنین است، چون در پاسخ به ایستادن رنین بالا می رود، **بنابراین Ald بالا می رود .**

✓ در **آدنوم** ترشح Ald وابسته به ACTH است و چون ACTH صبح بیشتر است و پس از ۲ ساعت افت می کند، **Ald پایین می آید.**

✓ در آدنوم آدرنال؛ 18OHC در ساعت ۸ صبح <50ng/dl است و با ایستادن **کاهش می‌یابد**

✓ در هایپرپلازی دو طرفه ؛ 18OHC در ساعت ۸ صبح >50ng/dl است و با ایستادن افزایش می‌یابد. (High می‌شود!)

***مثال:* بیماری با $BP = \frac{170}{110}$ که تحت درمان با سه داروی ضد فشار خون است مراجعه کرده است. این بیمار K=۲/۶ دارد که پس از قطع دیورتیک همچنان پایین است. بیمار مبتلا به آلکالوز متابولیک است.**

مقدار آلدوسترون 8AM، ۲۸ و و فعالیت رنین پلاسما ۰/۱ بوده و مقدار آلدوسترون 10AM (بعد از ۲ ساعت ایستادن) ۵۰ است تشخیص چیست؟ هیپرپلازی آدرنال (Hyperplasia=high !)

حال اگر در همین بیمار آلدوسترون 10AM، ۲۲ شود، تشخیص آدنوم آدرنال است.

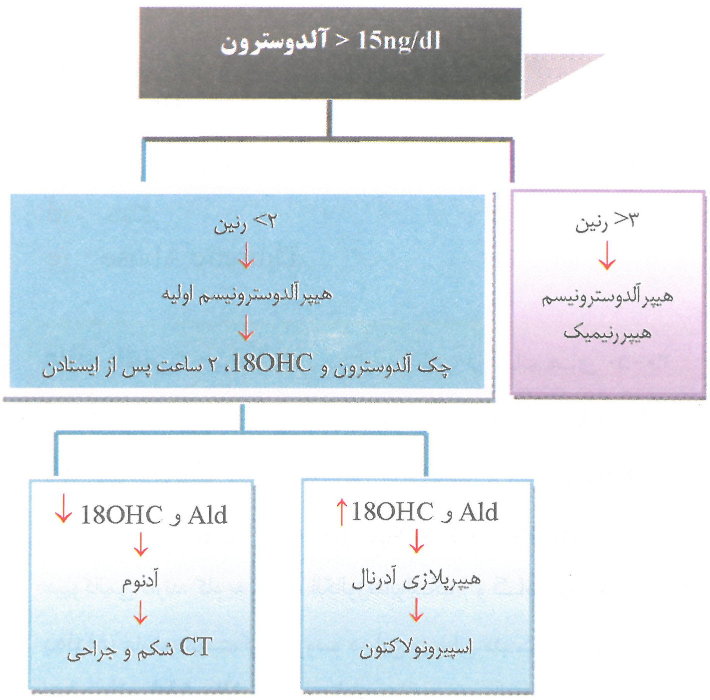
◆ درمان:

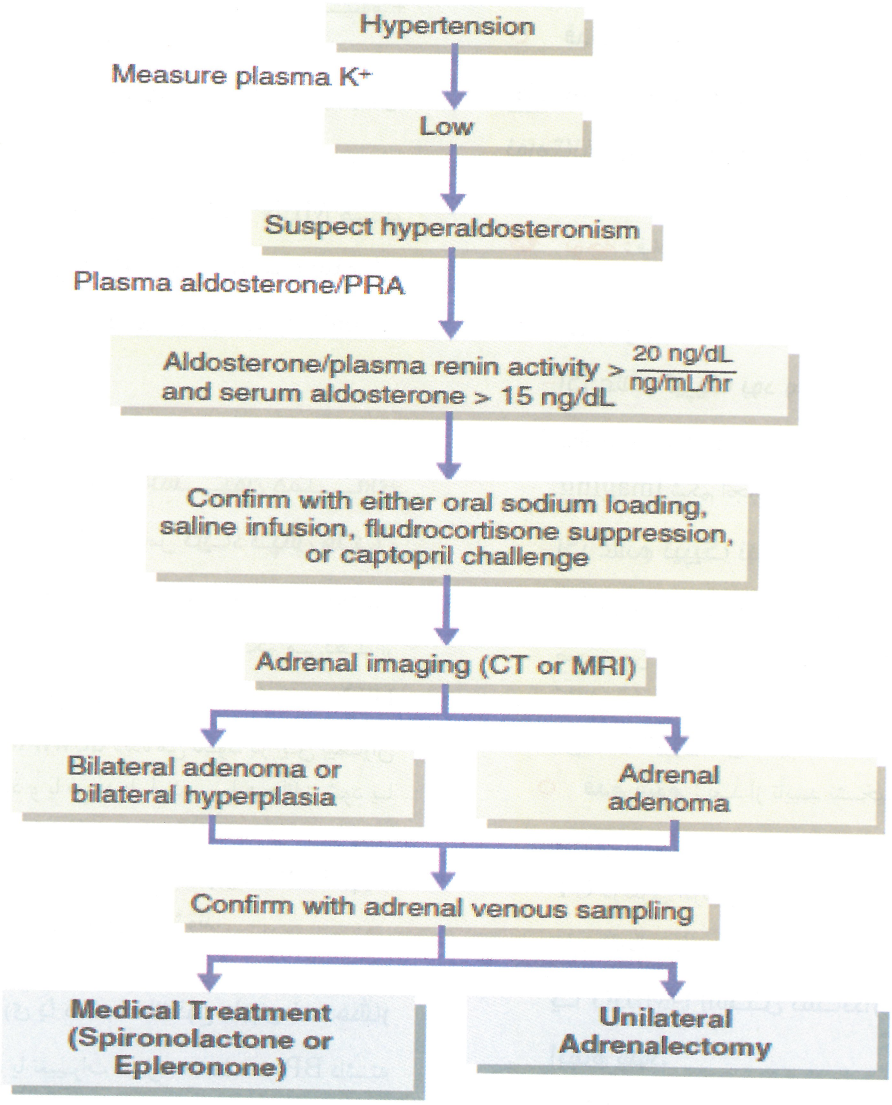
در آدنوم CT **شکم** می کنیم و **آدرنال همان طرف را بر می داریم**. اما در هیپرپلازی چون درگیری دو طرفه است آلداکتون(اسپیرونولاکتون) یا اپلرنون (Eplerenone) میدهیم.

اگر نتایج آزمایشگاهی در فردی به نفع آدنوم بوده، **اما در CT اسکن شکم**، هیپرپلازی دو طرفه آدرنال وجود داشت، برای تشخیص باید از **وریدهای دو طرفه آدرنال نمونه‌برداری** انجام شود. اگر دو ورید افزایش آلدوسترون داشت، نشانه هیپرپلازی است. اما اگر یک طرف بالا بود، یعنی همان سمت آدنوم دارد.

***مثال:* بیماری با علائم ضعف و بی‌حالی و خستگی و BP=180/110 مراجعه نموده است. بیمار در حال مصرف دیورتیک است و K=۲/۸ است. اولین اقدام شما چیست؟**

***پاسخ:* قطع دیورتیک**





افزایش فعالیت مدولای آدرنال (فئوکروموسیتوم)

۲ نوع کاتکول آمین داریم؛ اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین. تقریباً تمام اپی نفرین ازآدرنال ترشح می شود، اما نوراپی نفرین عمدتا از گانگلیون‌های سمپاتیک و کمتر از مدولای آدرنال ترشح می گردد. بنابراین در آدرنالکتومی دو طرفه تغییر جزئی در سطح NE ایجاد می‌شود و اثرات فیزیولوژیک آن ناچیز است.

فئوکروموسیتوم یعنی **افزایش فعالیت گانگلیونهای سمپاتیک** که ۹۰٪ در مدولای آدرنال و ۱۰٪ در خارج آدرنال (پاراگانگلیوما) است. در ۵٪ موارد فئو می‌تواند دو طرفه باشد.

اغلب موارد فئوکروموسیتوم، اسپورادیک است، اما گاهی فامیلیال و جزء سندرم های MEN است. ($MEN2_A$,2_B)

- انواع MEN (**M**ultiple.**E**ndocrine.**N**eoplasia) عبارتند از:

۱) MENI: بطور خلاصه هیپوفیز دوپا! (PPP):

(P: درگیری پاراتیروئید، P: درگیری پانکراس، P: درگیری هیپوفیز) هیپرپارا +آدنوم پانکراس (گاسترینوما، انسولینوما، گلوکاگونوما، ویپوما) + آدنوم هیپوفیز (معمولاً پرولاکتینوما)

نکته از کتاب پاتولوژی : شایعترین علامت MENI هایپرپاراتیروئیدی (کلسیم بالا در ۹۵٪) است. آدنوم پانکراس ۶۰٪ موارد، و آدنوم هیپوفیز در ۴۰٪ موارد دارند . شایعترین آدنوم هیپوفیز در آن، پرولاکتینوماست.

۲) MENII:

II_A ← MTC (کارسینوم مدولاری تیروئید)+ فئوکروموسیتوم + هیپرپاراتیروئیدیسم یا سندرم Sipple

II_B ← MTC + فئوکروموسیتوم + ظاهر مارفانوئید + تورم زبان، صورت و اطراف بینی (سندرم Sipple)

نکته: معمولاً فئوکروموسیتومهایی که در زمینهٔ MEN هستند، **در سن پایین‌تر ایجاد می‌شوند، بدخیم‌ترند و احتمال متاستاز در آنها بالاتر است. پروگنوز II_B از II_A بدتر است.**

علایم بالینی فئوکروموسایتوم:

شایعترین علامت آن **هیپرتانسیون حمله‌ای (پاروکسیسمال)** است علایم دیگر شامل **تریاد تپش قلب، تعریق و سردرد ناگهانی یا حمله‌ای** است. همچنین برافروختگی، اضطراب، تهوع، خستگی، کاهش وزن و درد سینه و شکم می‌دهد. از علائم دیگر آن **ارتوستاتیک هیپوتانسیون** است که در HTN ثانویه به علت down regulation دیده می شود. در این بیماران اگر فشاری بر شکم وارد شود و یا فرد دچار استرس یا هیجانات شود یا ورزش کند یا تیرامین مصرف کند(مصرف شکلات یا آبجو یا پنیر کهنه)، ممکن است دچار کریز فشار خون شود. اغلب یک HTN پایه دارند و ما بین آن دچار کریز هایپرتانسیون می شوند.

نکته: اگر در بیماری با مصرف ۳ نوع داروی ضد فشار خون، HTN کنترل نشود یا تغییرات قابل ملاحظه در BP داشته باشد، باید به موارد ثانویه HTN شک کنیم.

تشخیص :

قدم اول: در بیمار علامتدار مشکوک به فئوکروموسیتوم، **قدم اول برای غربالگری، اندازه گیری متانفرین آزاد پلاسما یا نورمتانفرین آزاد پلاسما (متابولیت‌های اپی‌نفرین)** است.

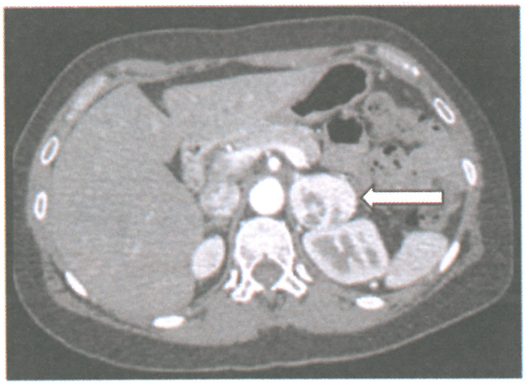
توجه : قبلاً برای غربالگری VMA ادرار بررسی می شد.

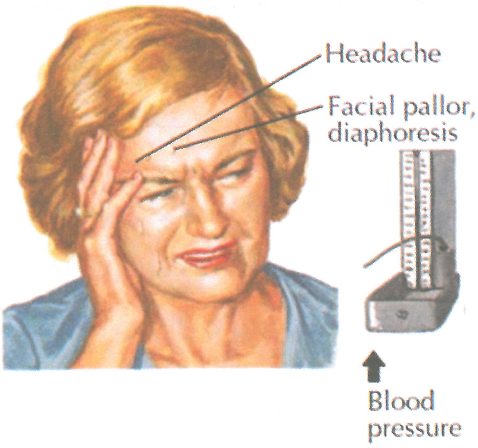
قدم دوم :

- **اگر علائم تیپیک بود و آزمایشات فوق ، مثبت بود، تشخیص مسجل است** و نیاز به تایید ندارد و می‌توان Imaging شکم انجام داد.
- **اگر علائم تیپیک نبود و جواب آزمایشات کمی بالا رفته بود،** تایید تشخیص به وسیله **تست مهاری کلونیدین** صورت می گیرد (مصرف کلونیدین در فرد نرمال متانفرین را کاهش می دهد، اما در فئوکروموسیتوم برعکس است، افزایش می‌یابد یا تغییری نمی‌کند.)

قدم سوم : بعد از تأیید تشخیص، **Imaging** صورت می‌گیرد (بهترین روش، **CT اسکن غدد آدرنال** است). اگر در CT درگیری آدرنال وجود نداشت (۱۰٪) ، فئوکروموسیتوم خارجِ آدرنال مطرح است و باید MRI **یا اسکن اکترئوتاید یا I-MIBG (اسکن نشاندار) یا PET اسکن انجام شود.**

(تومور در MRI به صورت هایپراینتنس (hyper intense) درT2 دیده می‌شود)





◆ **درمان :**

در موارد فئوکروموسیتوم درمان ارجح **جراحی** است، اما قبل از آن جهت جلوگیری از کریز حین عمل بیمار باید **۲-۱ هفته α بلوکر (فنوکسی بنزامین) و قبل یا حین عمل بتا بلوکر (ایندرال) مصرف نماید.**

توده اتفاقی آدرنال (incidentaloma)

اگر توده ای در آدرنال به صورت اتفاقی یافت شود، **در اولین قدم باید تعیین کنیم که توده دارای عملکرد است** (هایپرآلدو، کوشینگ ، فئو) یا خیر، بدین منظور:

○ **اولین قدم، تست ساپرشن دگزامتازون** (OST) با استفاده از ۱ mg دگزامتازون و اندازه گیری کورتیزول صبحگاهی و اندازه‌گیری ACTH صبحگاهی می باشد.

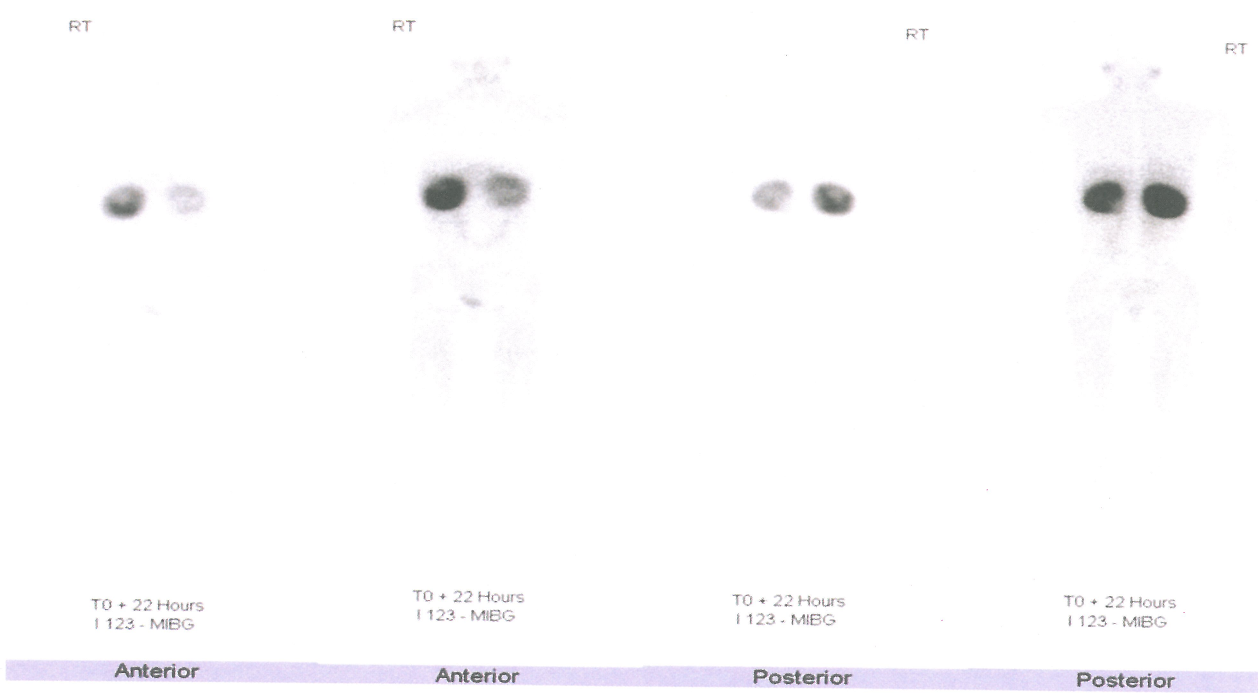
✍ **نکته:** در مواردی که توده آدرنال دارد + مقادیر اندک سطح کورتیزول بالا به این حالت Subclinical Cushing syndrome گفته می‌شود

○ **در مرحله بعد** اگر **فشارخون بیمار بالا** بود، سطح پتاسیم، نسبت آلدوسترون به رنین و متانفرین و نورمتانفرین پلاسما چک می شوند. سپس باید سایز توده را مشخص نمود.

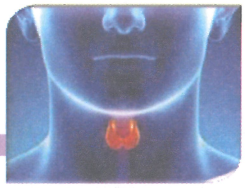
درمان : اگر توده عملکرد داشته باشد (بدون در نظر گرفتن اندازه) یا قطر آن بیشتر از ۴ cm باشد) حتی بدون عملکرد)، درمان مناسب جراحی است. اما در غیر این صورت توده با Imaging و اندازه گیری هورمونی Fallow.up می شود.

✍ **نکته: اگر فردی سرطان شناخته شده دارد و توده‌ای در آدرنال وی پیدا شد این متاستازی از کنسراولیه می‌باشد اگر سرطان شناخته شده نداشته باشد سرطان اولیه آدرنال است** و در زنان دو برابر مردان است.

درجه بدخیمی مرتبط با اندازه‌ی آن است، هرچه بزرگتر بدخیم تر. ۸۰٪ تومورهای اولیه فانکشنال هستند. ۴۵٪ فقط کورتیزول و ۴۵٪ کورتیزول و آندروژن ترشح می‌کنند. ۱۰٪ سایر هورمون‌ها. درمان آن جراحی است و پیش‌آگهی خیلی بدی دارد.



فصل ۳



تیروئید

غده تیروئید از کف حلق اولیه در طی هفته‌ی سوم حاملگی به وجود می‌آید اما شروع سنتز هورمون تیروئید در حدود هفته‌ی ۱۱ حاملگی می‌باشد.

ژن‌های اختصاصی تیروئید عبارتند از: تیروگلوبولین (TG)، تیروئید پراکسیداز (TPO)، ناقل همزمان سدیم و ید (Na^+/I^- Symporter) و گیرنده‌ی TSH (TSH-R) . موتاسیون در این ژن‌ها می‌توانند موجب آژنزی تیروئید و یا اختلال تولید هورمون‌های آن و در نتیجه هیپوتیروئیدی مادرزادی شود.

تیروئید در زبان یونانی به معنای سپر است و وزنی معادل ۲۰–۱۵ g دارد. تیروئید از دو لوب چپ و راست، و یک ایسم تشکیل شده است، و گاهی یک لوب پیرامید دیده می شود. ساختمان غده از فولیکولها ساخته شده است، که حاوی سلول های فولیکولرند، و مسئول ساخت هورمون، ذخیره و ترشح آن هستند. قسمت اعظم ید جذب شده در روده توسط تیروئید جذب می‌گردد.

مکان‌های دیگری که به جز تیروئید حاوی NIS هستند، شامل پستان در زمان شیردهی، غدد بزاقی و جفت می‌باشند. کاهش میزان ید در رژیم غذایی سبب افزایش میزان NIS و نیز تشدید جذب ید می‌شود.

مراحل جذب ید وسنتز هورمون‌های تیروئید

جذب ید اولین مرحله اساسی در سنتز هورمون تیروئید است.
۲۵ تا ۳۰٪ ید مصرف شده در روز، توسط بدن جذب شده و مابقی آن که به Pr متصل نیست و در سرم آزاد است از طریق ادرار دفع می‌شود.

جذب ید از طریق Na^+/I^- Symporter با تحریک TSH صورت می گیرد و ید وارد سلول می گردد و در سلول طی فرآیند ارگانیفیکاسیون، به ید آلی تبدیل می‌شود که این مرحله توسط آنزیم Thyroid Peroxidase (TPO) کاتالیز میگردد. پس از آن ید وارد ساختمان تیروزین های موجود در تیروگلوبولین می شود. Tg به فضای وسط فولیکول ترشح می شود و هنگامی که نیاز به هورمون باشد به سلول بر می گردد و قطعه قطعه می شود و زنجیره های حاوی ۲ اسید آمینه تیروزین، ایجاد می کند، که اگر حاوی ۳ اتم ید باشد، تری‌یدوتیرونین (T_3) و اگر حاوی ۴ اتم ید باشد، تیروکسین (T_4) نامیده می شود (مرحله Coupling). این مرحله هم توسط TPO کاتالیز می شود.

توجه: تقریباً قسمت اعظم هورمون ترشح شده از تیروئید بصورت T_4 است (۸۰٪) و بقیه T_3 است. ۱۰۰٪ T_4 از غده تیروئید منشأ می گیرد، ولی فقط ۲۰٪ T_3 توسط تیروئید ساخته میشود و بقیه آن حاصل تبدیل محیطی T_4 به T_3 است.

در ارگان هدف هورمون از پروتئین اتصالی جدا می گردد و جذب می گردد. پس از ورود به سلول، T_4 در اثر آنزیم دیدیناز یک اتم ید را از دست می دهد و به T_3 تبدیل می گردد، که فرم active هورمون و عامل اثرات آن است .

پس در حقیقت T_4، فرم ذخیره ای هورمون در بدن است و T_3 ، عامل بروز اثرات است. گیرنده هورمون در هسته سلول قرار دارد.

توجه: **rT_3 (T_3 معکوس) ساختمانی مشابه T_3 دارد، پس جزء اندازه‌گیری هورمونی قرار می‌گیرد، ولی فانکشن ندارد.** در SES (Sick Euthyroid Syndrome) مقدار rT_3 افزایش می یابد.

سه نوع آنزیم دیدیناز داریم، که نوع I, II آن (به خصوص نوع II) نقش مهمی در تبدیل T4 به T3 دارد اما نوع III سبب غیر فعال شدن تبدیل T_4 به T_3 شده و مهمترین منبع rT_3 است.

نکته: **همانژیوم‌های حجیم** که دیدیناز نوع III را بروز می‌دهند یکی از علل نادر هایپوتیروئیدی در شیرخواران به شمار می‌روند.

تمام مراحل ساخت هورمون، از برداشت ید تا ارگانیفیه شدن و جذب Tg و ترشح هورمون، توسط TSH تحریک می گردد .

نکته: نیمه عمر سرمی T_4 بیشتر از T_3 است، ولی سطح سرمی FT_3 (T3 آزاد) بیشتر از FT_4 می‌باشد. فقط FT_4 و FT3 اثر فیدبک منفی روی TSH دارد و سایر هورمون‌ها اثری روی TSH ندارند. (TSH بر اساس مقدار Free هورمون‌ها میزان هورمون‌های تیروئیدی را تنظیم می‌کند نه مقدار Total آنها.)

- **عواملی که تبدیل T_4 به T_3 را مهار می کنند عبارتند از:** **PTU**، ایندرال و سایر بتابلوکرها، آمیودارون، مواد حاجب، کورتون با دوز بالا، گرسنگی، تروما، حاد و بیماری سیستمیک.

- **چگونگی انتقال هورمون‌های تیروئیدی به بافت‌ها:**
  ۳ پروتئین باعث انتقال هورمون‌ها به بافت می‌شود که عبارتند از:

۱. **TBG**: (تمایل آن به T4>T3 است) تقریبا حدود ۷۵–۷۰٪ هورمون‌ها را منتقل می‌کند
۲. **آلبومین** (تمایل آن به T4<T3 است): ۱۵٪ کل هورمون‌ها را منتقل می‌کنند.
۳. **ترانس تیرونین** (TTR): بخش کمی از هورمون‌ها را (حدود ۵٪) منتقل می‌کند و تمایل آن به T4>T3 است

نکته: **اختلالات سنتز هورمون تیروئید** از جمله علل نادر هایپوتیروئیدی مادرزادی محسوب می‌شوند. اکثر این **اختلالات ناشی از موتاسیون‌های مغلوب در TPO یا Tg هستند**. در اکثر این موارد علاوه بر هایپوتیروئیدی، **گواتر بزرگ** نیز ایجاد می‌شود. (به دلیل افزایش شدید TSH).

تست های ارزیابی بیماری های تیروئید

تست های ارزیابی بیماری های تیروئیدی عبارتند از:

۱.اندازه گیری سطح T3, T4 سرم:

T3 و T4 توتال با روش رادیوایمنواسی (RIA) اندازه‌گیری می‌شود. FT4, FT3، هم به صورت مستقیم و هم غیرمستقیم با کمک T3 Resin Uptake قابل اندازه‌گیری‌اند که **روش غیرمستقیم کاربردی‌تر است.**

۲.اندازه گیری TSH:

نرمال بین ۰/۵ mU/L تا ۴/۵ است طبیعی بودن سطح TSH وجود اختلال اولیه عملکرد تیروئید را رد می‌کند (بجز در موارد نادری که توضیح داده خواهد شد)

نکته: **فقط Free T4** اثر فیدبک منفی بر روی TSH دارد باقی هورمون‌های تیروئید اثری روی TSH ندارند.

- **عوامل کاهش TSH عبارتند از (مهم):**

۱. تمام عوامل تیروتوکسیکوز
۲. **سه ماهه اول** بارداری (بعلت شباهت زنجیره α در TSH، hCG، FSH و LH). چون در حاملگی hCG بالاست و می‌تواند TSH را کاهش دهد. این حالت درتومورهای مترشحهٔ hCG مثل کوریوکارسینوما و مول نیز دیده می‌شود. (حتی نزدیک بودن سطح TSH به حداکثر مقدار نرمال در زنان باردار می‌تواند نشانه هایپوتیروئیدیسم باشد)
۳. چند هفته اول درمان هایپرتیروئیدی که T_4 و T_3 طبیعی می شوند، ولی TSH پایین طول می کشد که نرمال شود.
۴. کورتون و دوپامین با دوز بالا
۵. هیپوتیروئیدی Central
۶. سالیسیلات‌ها (باعث آزادسازی هورمونها از پروتئین های ناقل و افزایش موقت T4 ، T3 آزاد می‌شوند و در نتیجه سرکوب TSH اتفاق می‌افتد)
۷. در صورت مصرف مکمل‌های حاوی ویتامین Biatin کمتر از ۱۸ ساعت قبل از اندازه‌گیری و نمونه‌گیری مقدار TSH به صورت کاذب کاهش می‌یابد.

- **عوامل افزایش TSH عبارتند از :**

۱. هایپوتیروئیدی (شایعترین علت)
۲. آدنوم هیپوفیزی مترشحه TSH
۳. سندرم مقاومت به هورمونهای تیروئید (RTH)
۴. داروهایی مثل ایندرال و آمیودارون که باعث کاهش تبدیل محیطی T_4 به T_3 می شوند.
۵. درمان ضد تیروئید با متی مازول و PTU
۶. اشتباه آزمایشگاهی

۳.اندازه گیری FTI (Free thyroid index)

تقریبا معادل FT_4 یا FT_3 است و از فرمول مقابل بدست می آید:

$$FTI = TT_4 \text{ or } TT_3 \times T_3RU$$

(توتال — توتال)

۴.T3RU (T3 Resin uptake)

برای رسیدن به ارگان هدف، هورمون های تیروئیدی در خون به پروتئین های اتصالی نیاز دارند **که ۸۰٪ از این هورمون ها در خون، توسط TBG** منتقل می شود.

فقط بخشی از TBG توسط T_3 و T_4 اشغال شده است.

T_3RU روش مهمی برای اندازه گیری تغییرات TBG است. سرم را در آزمایشگاه در مجاورت T_3 **رادیواکتیو** قرار می دهند که جاهای خالی باقی مانده روی سطح TBG را پر میکند. با افزودن رزین به آن، T_3 رادیواکتیو باقی مانده که به صورت آزاد است برداشت می شود و به این ترتیب **به صورت غیر مستقیم**

جاهایِ خالیِ باقی مانده رویِ سطح TBG مشخص می گردد. مثلاً اگر $20\ \mu g$ T_3 رادیواکتیو اضافه کنیم و رزین $15\ \mu g$ آن را برداشت کند، یعنی $5\ \mu g$ جای خالی روی TBG وجود داشته است. پس **T_3RU با TBG رابطه عکس دارد.**

توجه: اکثر سؤالات تیروئید به صورت تفسیر تست های آزمایشگاهی است به صورت زیر :

حالات غیر طبیعی نتایج آزمایشات تیروئیدی

a) افزایش TBG (هیپرتیروکسینمیا):

وقتی افزایش TBG داریم، ظرفیت آن نیز افزایش می یابد. پس تیروئید موقتاً فعالتر می شود تا جاهای خالی جدید را پر کند و در نتیجه **سطح توتال T_4 بالا می رود** ولی Free T4 نرمال می ماند و TSH هم در محدوده نرمال باقی می ماند.

با افزایش TBG جاهای خالی باقیمانده روی سطح TBG نیز افزایش یافته و **T_3RU کاهش می یابد.**

پس بطور خلاصه در افزایش TBG تغییرات آزمایشگاهی زیر دیده می شوند:

$TT_4\uparrow$ (توتال) $FT_4 = NL$ $TSH = NL$
$T_3RU\downarrow$ $FTI = NL$

- **افزایش TBG در اختلالات زیر مشاهده می گردد:** (بطور خلاصه: T-PHONE)
  1. حاملگی (P)
  2. هپاتیت (H) و سیروز
  3. مصرف OCP (O)
  4. دوران نوزادی (N)
  5. مصرف استروژن (E)
  6. تاموکسی فن (T)

نکته : خانمی که در حاملگی به علت اضطراب، تپش قلب، تعریق، خستگی و تنگی نفس و حتی تیروئید بزرگ مراجعه کرده و در آزمایش Total T_4 بالایی دارد، الزاماً هیپرتیروئیدی ندارد. علت این حالت **TBG-effect** می‌باشد. با وجودی که معیار اصلی عملکرد تیروئید TSH است ولی **در بارداری میزان TSH افت پیدا می‌کند و به علت TBG effect سطح توتال T4 افزایش می‌یابد** . در این حالت برای تشخیص بهتر باید از اندازه‌گیری سطح free T3، Free T4 استفاده کرد، چون ممکن است بیمار اصلا مشکل تیروئیدی نداشته باشد.

b) کاهش TBG (هیپوتیروکسینمیا):

در این حالت عکس اتفاقات فوق رخ می دهد .

- **پس، در کاهش TBG تغییرات آزمایشگاهی زیر دیده می شوند:**

$TT_4\downarrow$ $FT_4 = NL$ $TSH = NL$
$T_3RU\uparrow$ $FTI = NL$

- **کاهش TBG در اختلالات زیر مشاهده می گردد** (بطور خلاصه: فاکس) :
  1. مصرف فنی توئین
  2. افزایش آندروژن ها
  3. کاشکسی و مصرف کاربامازپین
  4. مصرف سالیسیلات و NSAID
  5. سندرم نفروتیک (دفع TBG از راه کلیه‌ها) [مهم]

نکته: در تمام حالاتی که سطح TBG تغییر می‌کند، اندازه‌گیری سطح آزاد هورمون‌ها ارجح یا بهتر از اندازه‌گیری سطح کل هورمون‌های تیروئید است.

نکته: مهمترین معیار در این وضعیت‌ها، سطح TSH است. اگر TSH نرمال باشد، یعنی بیمار یوتیروئید است.

c) هیپرتیروئیدی :

در این حالت تولید هورمون زیاد است، پس میزان اتصال به TBG افزایش می یابد و $TT_4\uparrow$ و $FT_4\uparrow$ و $TSH\downarrow$ خواهیم داشت . با کاهش جای خالی روی TBG، $T_3RU\uparrow$ خواهیم داشت و $FTI\uparrow$ می رود.

- **پس بطور خلاصه در هیپرتیروئیدی تغییرات آزمایشگاهی زیر دیده می شود:**

$TT_4\uparrow$ $FT_4\uparrow$ $TSH\downarrow$
$T_3RU\uparrow$ $FTI\uparrow$

نکته : در هیپرتیروئیدی و هیپوتیروئیدی تغییرات FT_4 و FTI مشابه است.

d) هیپوتیروئیدی :

در هایپوتیروئیدی ساخت هورمون تیروئید کم است. به علت کاهش میزان هورمون در خون، جای خالی روی TBG افزایش می یابد و T_3RU کاهش می یابد.

- **پس به طور خلاصه در هیپوتیروئیدی تغییرات آزمایشگاهی زیر رخ می دهد:**

$TT_4\downarrow$ $FT_4\downarrow$ $TSH\uparrow$
$T_3RU\downarrow$ $FTI\downarrow$

پس به طور خلاصه در تفسیر تست‌های تیروئیدی داریم:

۱) **بررسی TSH :** اگر NL باشد، ۹۹٪ بیمار یوتیروئید است.

۲) **آیا T_3RU و TT_4 یا TT_3 در یک جهت تغییر کرده‌اند یا خلاف جهت یکدیگرند؟** اگر در یک جهت باشند یا تیروئید پرکار است یا کم کار و در صورتی که در خلاف جهت هم باشند، TBG effect وجود دارد.

نکته مهم : هرگاه TT_4 و T_3RU در خلاف جهت هم باشند، **TBG effect** داریم یعنی:

- اگر $TT_4\uparrow$ و $T_3RU\downarrow$ باشد، یعنی TBG افزایش یافته است
- اگر $TT_4\downarrow$ و $T_3RU\uparrow$ باشد، یعنی TBG کاهش یافته است.

e) RTH (سندرم مقاومت به هورمونهای تیروئید):

یک بیماری ارثی و AD است که با موتاسیون و فقدان عملکرد گیرنده های هورمونهای تیروئید (از نوع β) همراه است . مقاومت هورمونی در اینها نسبی است و با افزایش سطح هورمون تیروئید جبران می شود.

تغییرات تست های تیروئیدی در RTH عبارتند از:

TT_4 و $TT_3\uparrow$، FT_4 و $FT_3\uparrow$، $TSH\uparrow$ یا NL

علائم بالینی مقاومت به هورمون‌های تیروئیدی، شامل **گواتر**، اختلال تمرکز،کاهش خفیف IQ ، تاخیر بلوغ استخوانی ، **تاکیکاردی** و اختلال پاسخ به هورمون تیروئید است (درجاتی از تیروتوکسیکوز را دارند). در اکثر بیماران درمانی **توصیه نمی شود** ولی در صورت شدید بودن علائم، **ایندرال** می دهیم.

نکته: افراد مبتلا به RTH عموما علائم و نشانه‌های مشخص هیپوتیروئیدی را نشان نمی‌دهند، به این دلیل که مقاومت **نسبی** است و با افزایش سطح هورمون تیروئید جبران می‌شود. در صورت بروز علائم واضح ، علائم **هیپرتیروئیدی** بروز می‌کند.

تشخیص قطعی آن با تست ژنتیک (آنالیز توالی DNA ژن TRβ) داده می‌شود.

درمان: تجویز لووتیروکسین به عنوان تنها درمان شناخته شده برای سندرم مقاومت به هورمون‌های تیروئیدی وجود دارد.

f) هیپرتیروکسینمی دیس آلبومینمیک فامیلی (FDH) :

یک اختلال ارثی و AD است که در آن مولکول آلبومین به علت موتاسیون، تمایل شدیدی به باند شدن با T_4 دارد. پس تغییرات آزمایشگاهی در این اختلال به این صورت است:

FT_4 نرمال	FT_3 نرمال	TSH نرمال
T_3RU نرمال	$TT_4\uparrow$	سطح TT_3 نرمال

در FDH فرد **فقط تغییرات آزمایشگاهی و آن هم فقط به صورت افزایش T4 توتال** دارد یعنی در آزمایشات متوجه بالا بودن TT_4 در وی می‌شویم ولی بیمار **فاقد علائم پرکاری یا کم کاری تیروئید است.** مقدار T_3RU و TBG در این حالت نرمال است.

نکته: برای افتراق FDH از افزایش TBG ، Total T_3 ملاک است که اگر بالا بود مطرح کننده افزایش TBG است.

سایر تست‌های ارزیابی تیروئید:

۵. RIU (Radioactive iodine uptake)

RAIU یا RIU، میزان **جذب ید ۲۴ ساعته توسط تیروئید** را نشان می دهد، که پس از ۲۴ ساعت تجویز ید رادیواکتیو با کمک دوربین گاما چک می شود و تعیین می کند چه میزان از ید توسط تیروئید جذب شده است . در حالت عادی **کمتر از ۳۵٪** ید رادیواکتیو(حدود ۳۵-۳۰٪) توسط تیروئید جذب می گردد.

دو عامل در میزان جذب ید توسط تیروئید دخالت دارند:

۱- TSH ۲- سالم بودن سلولهای فولیکولار تیروئید

بنابراین کاهش RIU دو علت می تواند داشته باشد:

۱- کاهش TSH ۲- کاهش بافت تیروئیدی که با افزایش آزاد سازی هورمون تیروئید همراه است.

نکته: در بیماری گریوز به علت وجود آنتی‌بادی TSI که از جنس IgG است، RIU شدیدا افزایش می‌یابد. چون TSI گیرنده‌های TSH و در نتیجه بافت تیروئید را تحریک می‌کند.

کاربردهای تشخیصی RIU:

a) در هیپرتیروئیدی اولیه به دلیل افزایش بافت فعال تیروئید برداشت ید زیاد است و RIU به ۷۰ - ۸۰٪ می‌رسد.

در این شرایط TT_4 ↑، TSH ↓، FTI ↑ و RIU ↑ است. (مثل گریوز، toxic adenoma، toxic MNG)

b) اگر TT_4/TT_3 ↑، TSH ↓، FTI ↑ باشد ولی RIU پایین باشد دو تشخیص زیر مطرح می شود:

۱- **تیروئیدیت تحت حاد:** در تیروئیدیت که با تخریب بافتی و ورود هورمون ها به خون همراه است، RIU پایین می آید. (تیروئیدیت تحت حاد یا ویرال)

۲- **مصرف هورمون اگزوژن یا تیروتوکسیکوز ساختگی (factitious):** در تیروتوکسیکوز ساختگی که علائم مشابه هیپرتیروئیدی داریم، RIU پایین می آید. چون همانطور که گفته شد برای جذب ید دو فاکتور بافت تیروئید سالم و TSH ضرورت دارد و در مصرف اگزوژن هورمون، TSH سرکوب می گردد. پس جذب ید کم میشود.

- درمصرف لووتیروکسین (T_4): T_4 ↑، T_3 ↓، TSH ↓، FTI ↑ و RIU ↓ است
- در مصرف لیوتیرونین (T_3): T_3 ↑، T_4 ↓، TSH ↓، FTI ↑ و RIU ↓ است.

***مثال:** بیماری با علائم تیروتوکسیکوز و نتایج آزمایشگاهی زیر مراجعه نموده است:*
T_3=220(90-180), T_4=25(4.5-9), TSH=0.05
RIU=2% (20-25%), T3RU=45%
باشد تشخیص چیست؟
***پاسخ:** تیروتوکسیکوز ساختگی یا تیروئیدیت مطرح می‌شود. حال اگر RIU=80% برای بیمار داشته باشیم بیماری گریوز برای وی مطرح می‌گردد.*
***مثال:** بیماری با علائم تعریق و کاهش وزن و تپش قلب و انتهای گرم مراجعه نموده است و در آزمایشات T_3↑، TT_4↑ و TSH↓ و مقدار RIU=65% می‌باشد.*
***تشخیص:** پرکاری تیروئید حال اگر در چنین بیماری RIU=5% باشد ۲ تشخیص مطرح است: تیروئیدیت تحت حاد و تیروتوکسیکوز ساختگی*
افتراق این ۲ تشخیص بوسیلهٔ اندازه‌گیری Tg انجام می‌شود.

۶. Tg (تیروگلوبولین)

در مواردی که کاهش RIU داریم بهترین راه برای افتراق تیروئیدیت از مصرف اگزوژن هورمون، اندازه گیری Tg است که در تیروئیدیت برخلاف مصرف اگزوژن هورمون، TG بالا می رود زیرا تخریب غده صورت گرفته است.

توجه: در هر بیماریِ تیروئید که با افزایش ساخت یا آزاد سازی هورمون تیروئید همراه است، Tg بالا می رود. از جمله : تیروئیدیت، گریوز، کانسرهای تیروئیدی پاپیلری و فولیکولر. (استثناء در **کانسر مدولری، Tg افزایش نمی یابد).**

نکته: اصطلاح **تیروتوکسیکوز**، هر نوع افزایش هورمون های تیروئیدی را شامل می گردد، ولی **هیپرتیروئیدی**، تیروتوکسیکوز به علت افزایش هورمون تولید شده توسط تیروئید است، مانند گریوز، آدنومِ توکسیک و toxic MNG .

۷. Thyroid Scan

۲ روش برای اسکن تیروئید داریم : ید ۱۲۳ وتکنزیوم ۹۹ ولی ید ۱۳۱ بیشتر در درمان بکار می‌رود.

اسکن تیروئید **برای ارزیابی بزرگ شدن تیروئید و ندولهای تیروئید** به کار می رود.

ندول تیروئید ممکن است در این تست به صورت های زیر باشد :

- **HOT**: ندول برداشت زیادی دارد ولی بقیه تیروئید برداشت ندارد یا برداشت به نسبت کمتری دارد. (Toxic Adenoma)
- **Warm** (برداشت ندول مثل بقیه تیروئید صورت گرفته است.)
- **Cold** (ندول برداشت ندارد ولی بقیه تیروئید برداشت ید دارد)

توجه: اغلب **کانسرهای** تیروئید از یک **ندول Cold** منشأ میگیرند . اما کمتر از ۵٪ ندول‌های تیروئید بطور کلی کانسر هستند و بقیه موارد خوش‌خیم هستند.

۸. سونوگرافی تیروئید

بیشتر برای ارزیابی **وجود ندول در تیروئید و تعیین کیستیک یا توپر بودن توده** به کار می رود.

۹.آنتی بادی علیه TPO

AntiTpo یک Ab از جنس IgG میباشد و Anti-TPO.Ab بالا نشان دهنده وجود زمینه اتوایمیون بیماری است.

در بیماری **هاشیموتو** بیش از ۹۰٪ موارد Anti-TPO.Ab مثبت می شود Anti-TPO.Ab منفی، رد کننده هاشیموتو است و در **گریوز** در ۸۰٪ موارد مثبت است.

نکته: ۲٪ مردان و ۱۵-۱۰٪ زنان به صورت اتفاقی دارایِ Anti-TPO.Ab مثبت هستند و هرچه سطح آن بالاتر باشد، احتمال ابتلای فرد به بیماری های اتوایمیون تیروئید در آینده بیشتر است.

***مثال:* بیماری با ضعف و خستگی و علائم آزمایشگاهی زیر مراجعه نموده است:** $T_4=1.6$, $TSH=44$, $T_3=65$
$Anti\ TPO\ Ab=(-)$ $RIU=5\%$, $T_3RU=15\%$
تشخیص چیست؟
***پاسخ:* هیپوتیروئیدی اولیه (آژنزی مادرزادی تیروئید)**

۱۰. TSI (Thyroid Stimulating Ig)

TSI یا ایمونوگلوبولینِ محرکِ تیروئید و یا آنتی بادی آن (TRAb) در گریوز بالا می رود. اندیکاسیون اندازه گیری آن، در **زنان حامله تیروتوکسیک**، در ۳ ماهه آخر است، تا مشخص شود آیا نوزادشان بعد از تولد دچار تیروتوکسیکوز می شود یا خیر؟ T_4،T_3 و TSH از جفت رد می‌شوند اما باعث تیروتوکسیکوز نمی‌گردند بلکه حتی زمانی که هنوز غده تیروئید شروع به کار نکرده و جنین دارای هایپوتیروئیدی مادرزادی است، تا حدی نیاز به هورمون تیروئید را تأمین می‌کند. TSI، ید رادیواکتیو و داروهای متی مازول و PTU نیز از جفت رد می شوند.

توجه: TSI از جنس IgG بوده و می‌تواند به راحتی از جفت عبور کند. پس اگر بالا بود به احتمال زیاد نوزاد متولد شده ، تیروتوکسیک خواهد بود.

نکته: آزمایشات مربوط به تأثیر افزایش یا کاهش هورمون‌های تیروئیدی بر اعضای هدف، مانند تخمین میزان متابولیسم پایه، سرعت برگشت رفلکس‌های تاندونی و یا کلسترول سرم، **به عنوان معیارهای بالینی عملکرد تیروئید مفید نیستند.**

TSH Binding Inhibitor Ig (TBII) بر خلاف TSI مهار کننده است.

شرایط همراه با هیپرتیروکسینمی یوتیروئید

اختلال	علت	مشخصات
۱)هیپرتیروکسینمی دیس آلبومینیک فامیلی (FDH)	موتاسیون‌های آلبومین، معمولا R218H	افزایش Total T4 T4 آزاد طبیعی بندرت افزایش T3
۲)TBG: a) افزایش فامیلی	افزایش تولید TBG	افزایش T3 , T4 کل طبیعی بودن T4 , T3 آزاد
b) افزایش اکتسابی	داروها (استروژن)، حاملگی، سیروز، هپاتیت	افزایش T3 , T4 کل طبیعی بودن T3 , T4 آزاد
۳)ترانس تایرتین: a) افزایش	تومورهای جزیره‌ای	معمولا T3 , T4 طبیعی،
b)موتاسیون‌ها	افزایش تمایل به T4 و T3	افزایش T4و T3 کل ، T3 , T4 آزاد طبیعی
۴)داروها: پروپرانولول، ایپودات ، ایوپانوئیک اسید، آمیودارون	کاهش تبدیل T4 به T3	افزایش T4 کاهش T3 TSH طبیعی یا افزایش یافته
۵) سندرم یوتیروئید بیمار (Sick-euthyroid syndrome)	ناخوشی حاد، به ویژه اختلالات روانی	افزایش موقت T4 آزاد، کاهش TSH T3 , T4 نیز ممکن است کاهش پیدا کنند
۶)مقاومت به هورمون تیروئید (RTH)	موتاسیون‌های گیرنده بتا هورمون تیروئید	افزایش T4 , T3 آزاد، TSH طبیعی یا افزایش یافته، بعضی از بیماران از نظر بالینی تیروتوکسیک هستند

کم کاری تیروئید (هیپوتیروئیدی)

به طور کلی شایعترین علت هیپوتیروئیدی دردنیادر مناطق کمبود ید **کاهش ید** مصرفی می باشد و شایع ترین علت کم کاری تیروئید در بالغینی که مصرف ید به مقدار طبیعی دارند، **اتوایمیون** (بیماری هاشیموتو) است

علل دیگر عبارتند از : تیروئیدکتومی، ید رادیواکتیو، علل مادرزادی، تیروئیدیت ها، داروهای حاوی ید (ماده حاجب رادیوگرافی و آمیودارون)، **INF α** و به ندرت هیپوتیروئیدیِ مرکزی.

نکته: کمبود ید علت شایعی برای هایپوتیروئیدی در بالغین نیست مگر مصرف ید بسیار کم باشد و یا عوامل مشکل‌سازی **نظیر مصرف تیوسیانات و Cassava (موجود در کلم و گل کلم) نیز وجود داشته باشند** و یا فرد همزمان دچار کمبود سلنیوم نیز باشد. گرچه هیپوتیروئیدی ناشی از کمبود ید را می‌توان با تجویز T4 درمان کرد ولی می‌توان با روش‌های پیشگیری کننده با افزایش مصرف ید این مشکل را ریشه کن کرد مثل: **۱- استفاده از نمک یددار، ۲- نان یددار و یا ۳- یک دوز واحد روغن ید دار بصورت خوراکی یا IM**

علل هیپوتیروئیدی
A)اولیه:
۱)هیپوتیروئیدی خودایمنی: تیروئیدیت هاشیموتو، تیروئیدیت آتروفیک
۲) یاتروژنیک: درمان با ^{131}I ، تیروئیدکتومی توتال یا ساب‌توتال، رادیاسیون خارجی گردن برای درمان لنفوم یا کانسر
۳)داروها: افزایش ید (شامل مواد حاجب حاوی ید و آمیودارون)، لیتیوم، داروهای ضد تیروئید، P-آمینوسالیسیلیک اسید، اینترفرون آلفا و سایر سیتوکین‌ها، آمینوگلوتتمید، سانیتینیب (Sunitinib)
۴)هیپوتیروئیدی مادرزادی: فقدان یا نابجایی غده تیروئید، دیس‌هورمونوژنز، موتاسیون TSH-R
۵) کمبود ید
۶)اختلالات ارتشاحی: آمیلوئیدوز، سارکوئیدوز، هموکروماتوز، اسکلرودرمی، سیستینوز، تیروئیدیت ریدل
۷)بروز بیش از حد دیدیناز نوع ۳ در همانژیوم شیرخوارگی
B) موقتی (گذرا)
۱- تیروئیدیت خاموش، از جمله تیروئیدیت پس از حاملگی
۲-تیروئیدیت تحت حاد
۳- قطع درمان تیروکسین در افرادی که تیروئید آنها دست نخورده است
۴-پس از درمان با ^{131}I یا تیروئیدکتومی ساب‌توتال برای بیماری گریوز
C)ثانویه
۱-هیپوپیتوئیتاریسم: تومورها، جراحی یا پرتوتابی هیپوفیز، اختلالات ارتشاحی، سندرم شیهان و تروما
۲- کمبود یا عدم فعالیت ایزوله TSH
۳-درمان با Bexarotene
۴-بیماری هیپوتالاموس: تومورها، تروما، اختلالات انفیلتراتیو، ایدیوپاتیک

در اطفال شایع‌ترین علت هایپوتیروئیدی، آژنزی یا دیس ژنزی مادرزادی غده تیروئید است.

نکته: میزان ید مورد نیاز بدن (در روز) به صورت زیر می‌باشد:
- ✓ بالغین ← 150-250µg
- ✓ اطفال ← 90-120µg
- ✓ زنان باردار 220µg
- ✓ زنان شیرده: 290µg

نکته: خانم‌های باردار و شیرده باید میزان ید مورد نیاز روزانه خود را، طبق توصیه انجمن تیروئید آمریکا به صورت مکمل‌های ویتامینی حاوی حداقل ۱۵۰ میکروگرم ید دریافت کنند.

نکته: میزان ید ادرار در افرادی که ید کافی دریافت می‌کنند بالای 10µg/dL است. میزان کمتر از ۵۰ کمبود نسبی را نشان میدهد اما در مقادیر کمتر از ۱۰ کمبود مطلق مطرح می باشد.

هایپوتیروئیدی مادرزادی

شیوع: ۱ مورد در هر ۴ هزار نوزاد رخ می‌دهد. ممکن است موقت یا گذرا باشد (به دلیل عبور آنتی‌بادی‌های بلوک کننده‌ی TSH-R مادری) اما اکثر مواقع دائمی است و می‌تواند با ناهنجاری‌های تکاملی همراه باشد که در نوزادان دختر، ۲ برابر بیشتر است.

اتیولوژی: ۱) **دیس ژنزی غده تیروئید** (۸۵٪-۸۰ موارد) ، ۲)خطاهای مادرزادی سنتز هورمون تیروئید (۱۵-۱۰٪ موارد)، ۳) آنتی‌بادی‌های TSH-R (در حدود ۵٪ موارد)

نکته: بیشترین مشکلی که هیپوتیروئیدی مادرزادی دائمی برای نوزاد ایجاد می‌کند بعد از تولد است. بیشترین میزان رشد ذهنی انسان در طی ۲ سال اول زندگی رخ می‌دهد (از نظر تعداد سلول) بنابراین بیشترین عارضه هیپوتیروئیدی برای کودک در ۲ سال اول زندگی و به خصوص طی ۶ ماه اول پس از تولد ایجاد می‌شود.

علایم بالینی: اکثر نوزادان مبتلا **در هنگام تولد ظاهری طبیعی دارند.** علائم بالینی این بیماری عبارتند از : **زردی طول کشیده،** اشکالات تغذیه‌ای، هیپوتونی، بزرگی زبان، تأخیر بلوغ استخوانی و فتق نافی، (ممکن است حتی خصوصیات تیپیک هایپوتیروئیدی بالغین نیز وجود داشته باشد). اغلب تأخیر در بلوغ جسمی و جنسی دارند ولی گاهی اوقات بلوغ زودرس نیز پیدا می‌کنند. با توجه به این که در سال‌های اخیر تست‌های Screening تیروئید برای تمامی نوزادان انجام می‌گیرد تعداد بسیار کمی از کودکان بر اساس علائم بالینی تشخیص داده می‌شود.

نکته: در صورت تأخیر در درمان، عوارض **نورولوژیک دائمی** ایجاد خواهند شد. سایر ناهنجاری‌های مادرزادی، مخصوصاً **ناهنجاری‌های قلبی** در مبتلایان به هایپوتیروئیدی مادرزادی، **۴ برابر شایعتر** است.

تشخیص: همه نوزادان باید از نظر هایپوتیروئیدی غربالگری شوند. بهترین راه آن، **اندازه گیری TSH و T4** از خون بندناف یا پاشنه پای نوزاد است.

درمان: پس از اثبات تشخیص **باید درمان با T4 به میزان 10-15µg/kg** در روز شروع شده و **با مونیتورینگ دقیق TSH**، دوز را تنظیم کرد.

نکته: بهتر است TSH در نیمه پایینی محدوده نرمال حفظ شود.

از آنجایی که میزان نیاز به T4 در سال اول زندگی نسبتاً زیاد است، بنابراین تا طبیعی شدن TSH باید **سطح T4 در گردش را تا حد زیادی افزایش داد.** با درمان به موقع و زودرس IQ نوزاد طبیعی می‌شود.

نکته: هرگاه کودکی کاهش رشد و قد داشت ولی کاهش وزن نداشت، باید به هاشیموتو فکرکرد. با درمان، رشد به حالت طبیعی برمی گردد.

نکته: کمبود همزمان **سلنیم** می‌تواند نقشی در ایجاد تظاهرات نورولوژیک کرتینیسم داشته باشد. شایعترین علت قابل پیشگیری عقب افتادگی ذهنی، **کمبود ید** است. علاوه بر کرتینیسم واضح، کمبود خفیف ید نیز می‌تواند منجر به کاهش خفیف IQ شود.

هایپوتیروئیدی اتوایمیون

این بیماری ۲ مرحله دارد :

۱– **مرحله گواتر** (بیماری هاشیموتو یا **تیروئیدیت گواتری**)

۲– **مرحله آتروفیک** که در واقع مرحله انتهایی گواتر است (**تیروئیدیت آتروفیک**)

هیپوتیروئیدیسم اتوایمیون ممکن است با گواتر همراه باشد (بیماری هاشیموتو، یا تیروئیدیت گواتری)، و یا در مراحل نهایی بیماری، مقدار کمی از بافت تیروئید باقی بماند (تیروئیدیت آتروفیک).

سیر بالینی:

در ابتدا یک **مرحله جبرانی** ایجاد می‌شود که در طی آن بدن با **افزایش TSH سطح هورمون‌های تیروئید را در حد طبیعی** حفظ می‌کند. این حالت هیپوتیروئیدی ساب‌کلینیکال (هیپوتیروئیدی Mild) خوانده می‌شود. در مراحل بعدی، **سطح T4 افت کرده و میزان TSH افزایش بیشتری** پیدا می‌کند و همچنین علایم و نشانه‌های بیمار به سرعت آشکار می‌شوند (در این مرحله معمولا میزان TSH بیشتر از 10mU/L است). این مرحله را **هیپوتیروئیدی بالینی (هیپوتیروئیدی Overt)** می‌نامند.

میزان شیوع:

میزان بروز متوسط سالانه هیپوتیروئیدی اتوایمیون حدود ۴ مورد از هر ۱۰۰۰ زن است . در زنان ۴ برابر شایعتر است. سن متوسط در هنگام تشخیص بیماری ۶۰ سالگی است (تیروتوکسیکوز جوانترها را درگیر می‌کند). میزان خطر سالانه بروز هیپوتیروئیدی بالینی، هنگامی که هیپوتیروئیدی تحت بالینی با آنتی‌بادی‌های ضد TPO همراه باشد، حدود ۴٪ است.

پاتوژنز:

در تیروئیدیت هاشیموتو، **ارتشاح لنفوسیتی پلی‌کلونال شدید در تیروئید** همراه با **آتروفی فولیکول‌های** تیروئید و متاپلازی اکسی‌فیل، فقدان کلوئید، و **فیبروز خفیف تا متوسط** دیده می‌شود.

در مراحل نهایی تیروئیدیت آتروفیک، بر وسعت فیبروز افزوده شده و از شدت ارتشاح لنفوسیتی کاسته می‌شود.

ارتشاح لنفوسیتی تیروئید از سلول‌های T فعال شده $CD4^+$, $CD8^+$ و همچنین سلول‌های B تشکیل شده و تخریب سلول‌های تیروئید عمدتا به واسطه سلول‌های T سیتوتوکسیک $CD8^+$ رخ می‌دهد.

نکته : آنتی‌تیروگلوبین (Anti Tg) و Anti TPO فقط یک نقش ثانویه در تشدید پاسخ اتوایمیون دارند **ولی عبور آنتی‌بادی‌های ضد Tg یا TPO از جفت هیچ تأثیری بر تیروئید جنین ندارد. این آنتی‌بادی‌ها هیچ نقشی در پاتوژنز ندارند.**

نکته: حدود ۲۰٪ مبتلایان به هیپوتیروئیدی اتوایمیون دارای آنتی‌بادی علیه TSH-R (TBII) هستند که برخلاف TSI، گیرنده را تحریک نمی‌کنند **بلکه از اتصال TSH جلوگیری می‌نمایند و سبب هیپوتیروئیدی** می‌شوند. عبور این آنتی‌بادی از جفت می‌تواند **هیپوتیروئیدی گذرای نوزادی** ایجاد کند.

سئوال: عبور کدامیک از آنتی‌بادی‌های زیر از جفت می‌تواند سبب هیپوتیروئیدی گذرا در نوزادان شود؟

الف) Anti TPO   ب) Anti Tg

ج) Anti TSH-receptor   د) Thyroid stimulating

جواب : ج

- **عوامل خطرساز:**

۱- **ارث** مهمترین عوامل خطر ساز ژنتیکی اثبات شده برای هیپوتیروئیدی اتوایمیون. HLA-DR3, DR4 و DR5 در سفیدپوستان است

۲- ارتباط ضعیف با CTLA-4 (یک ژن تنظیم کننده سلول T) دارد.

نکته: هیپوتیروئیدی اتوایمیون با بیماری‌های اتوایمیون دیگر، به ویژه دیابت نوع I، بیماری آدیسون، آنمی بدخیم (Pernicious)، و ویتیلیگو ارتباط دارد

۳- **سندرم داون و سندرم ترنر**

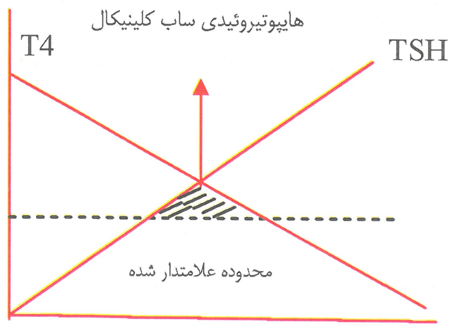
۴- **مصرف زیاد ید** (از طریق اثرات ایمونولوژیک یا سمیت مستقیم) می‌تواند سبب افزایش خطر **هیپوتیروئیدی اتوایمیون** شود. (مناطق نزدیک دریا)

۵- **سرخجه مادرزادی** (اما تیروئیدیت ویرال سبب القای بعدی بیماران اتوایمیون تیروئید نمی‌شود)

۶- داروهای Immunomodulator به کار رفته در Cancer Therapy مانند Alemtuzumab و Tyrosine kinase inhibitors با اختلالاتی در سلولهای T همراه هستند که در نهایت منجر به تیروئیدیت اتوایمیون می‌شوند.

۷- مصرف الکل باعث کاهش احتمال Autoimmune Thyroiditis می‌شود

۸- ترک سیگار در کوتاه مدت از Risk Factor های ابتلا به Autoimmune Thyroiditis است.



در این بیماران هنوز T4 به سطحی نرسیده که بیمار علامتدار شود ولی سطح TSH از حد طبیعی خود بالاتر رفته است (منطقه هاشور خورده)

◆ تظاهرات بالینی هایپوتیروئیدی اتوایمیون:

خصوصیات بالینی عمده هیپوتیروئید در جدول زیر آمده است.

علایم و نشانه‌های هیپوتیروئیدی (به ترتیب کاهش شیوع)

علایم	نشانه‌ها
خستگی و ضعف (شایعترین علایم) **پوست خشک**، کاهش تعریق، اپیدرم نازک احساس سرما ریزش مو و آلوپسی اشکال در تمرکز و ضعف حافظه **یبوست** **افزایش وزن به علت ادم و احتباس آب و مایع همراه با اشتهای کم** تنگی نفس، صدای خشن و گاهی صحبت کردن نامفهوم **منوراژی**(در مراحل بعدی اولیگومنوره یا آمنوره) - کاهش میل جنسی و قدرت باروری - افزایش سقط - گالاکتوره (به علت افزایش خفیف PRL) پارستزی اختلال شنوایی (بدلیل افیوژن گوش میانی)	پوست خشک زبر؛ اندام‌های محیطی سرد صورت، دست‌ها، و پاهای پف‌آلود در نتیجه احتباس آب و ضخیم شدن درم بدون ادم گوده‌گذار (میکسدم) آلوپسی منتشر برادی‌کاردی ادم محیطی تأخیر در بازگشت رفلکس تاندونی سندرم تونل کارپ افیوژن حفره‌های سروزی مثلا پلورال افیوژن

بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو ممکن است **به علت گواتر** مراجعه کنند و متوجه علایم هیپوتیروئیدی نباشند. (گواتر ممکن است بزرگ نباشد ولی معمولا **نامنظم بوده و قوام سفتی** دارد)

نکته: **درد** در بیماران مبتلا به **هاشیموتوی بدون عارضه نادر** است.

بیماران مبتلا به تیروئیدیت آتروفیک، یا مراحل انتهایی تیروئیدیت هاشیموتو، با **نشانه‌ها و علایم کلاسیک هیپوتیروئیدی** مراجعه می‌کنند. ویژگی‌های مشخص این بیماری عبارتند از صورت پف‌آلود همراه با ادم پلک‌ها، ادم بدون گوده‌گذاری درقسمت جلوی تیبیا . پوست بیمار رنگ پریده است و غالبا ته رنگ زردی دارد که ناشی از تجمع کاروتن است. پوست و موها خشک و شکننده شده و ریزش پیدا می‌کنند. یک سوم خارجی ابروها نیز کم پشت می‌شوند (غیراختصاصی)



Characteristic facies in hypothyroidism: coarse features; thick lips; dry skin; puffy eyelids' dull, lethargic expression; coarse hair

سایر نشانه‌ها و علایم هایپوتیروئیدی:

- ✓ کاهش قدرت انقباض قلب، برادیکاردی و افزایش مقاومت عروق محیطی که سبب HTN **دیاستولی** می‌شود.
- ✓ **افیوژن پریکارد** که در ۳۰٪ موارد دیده می‌شود (اما اختلال عملکرد قلبی اغلب ایجاد نمی‌کند)
- ✓ کاردیومیوپاتی (در هایپوتیروئیدی نادر است)
- ✓ افزایش احتمال آپنه خواب
- ✓ حافظه و تمرکز مختل
- ✓ سودومیوتونی و DTR آهسته
- ✓ کاهش فعالیت در مناطقی از آمیگدال و هایپوکامپ نسبت به سایر مناطق مغز (که با درمان با لووتیروکسین برطرف می‌شود).
- ✓ افتالموپاتی که اغلب در بیماران گریوزی دیده می‌شود ممکن است در ۵٪ بیماران مبتلا به هاشیموتو نیز دیده شود.

سایر علایم نورولوژیک نادر عبارتند از: دمانس، سایکوز، آتاکسی مخچه‌ای و کومای میگزدم

***سؤال:* کدام یک از موارد زیر در هایپوتیروئیدی غیر معمول است؟**

۱- برادی کاردی ۲- هایپرتانسیون دیاستولی
۳- پریکاردیال افیوژن ۴- کاردیومیوپاتی تیروئیدی

جواب: ۴

نکته: هایپوتیروئیدی اتوایمیون در کودکان شایع نیست و در صورت ایجاد اغلب به صورت **کندی رشد و تأخیر بلوغ** صورت تظاهر می‌یابد. دندان‌های دائمی دیرتر ظاهر می‌شوند. در ضمن میوپاتی همراه با تورم عضلات در کودکان شایعتر از بالغین است و اگر شدید باشد و قبل از ۳ سالگی آغاز شود ممکن است سبب اختلال در هوش کودک نیز شود.

نکته مهم: افزایش CPK نکته کلیدی در پاسخ به تست‌های دستیاری است. **CPK در ۴ بیماری زیر افزایش می‌یابد:**

۱- هیپوتیروئیدی ۲- MI ۳- میوپاتی ها ۴- رابدومیولیز

◆ انسفالوپاتی هاشیموتو :

سندرمی است که با خواب آلودگی، گیجی، صحبت کردن نامفهوم که بدلیل تجمع در طناب‌های صوتی و زبانی است. **میوکلونوس، امواج آهستهٔ EEG** و حضور آنتی‌بادی‌های ضد TPO همراه است، ولی رابطه آن با بیماریِ اتوایمیون تیروئید یا هیپوتیروئیدی به اثبات نرسیده است. به درمان با **استروئید** جواب می‌دهد.

◆ ارزیابی آزمایشگاهی در هیپوتیروئیدی:

تغییرات تست های تیروئیدی در هیپوتیروئیدی به صورت زیر است:

$T_3RU \downarrow$ TSH ↑ $T_4 \downarrow$ $T_3 \downarrow$
RIU↓ FTI↓

بهترین تست منفرد برای غربالگری هیپوتیروئیدی، TSH است چون Free T4 نمی‌تواند هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال را تشخیص دهد.

نکته: **بیش از ۹۰٪ بیماران $^+$Anti TPO Ab هستند.**

اگر این آنتی بادی منفی باشد، هاشیموتو رد نمی شود و در صورتی که Anti TPO منفی باشد و تست های تیروئیدی تغییرات فوق را داشته باشند بیماری های دیگری چون آژنزی، مصرف آمیودارون، رادیاسیون، سابقه جراحی و ... مطرح می شود.

***مثال:* بیماری با Anti TPO Ab مثبت و TSH=28 و FT_3=200(80-220) مراجعه نموده است. اولین اقدام در این بیمار کدام است؟**

***پاسخ:* سنجش T_4 Total و free . T_3 ارزش تشخیص ندارد چون در ۲۵٪ موارد $FreeT_3$ نرمال است و اندازه‌گیری T3 برای تشخیص اندیکاسیون ندارد. بلکه ملاک اصلی TSH و T_4 است.**

***سؤال:* کدام مارکر در تشخیص کم کاری تیروئید کمتر ارزش دارد؟**

۱- TSH ۲- T_4 ۳- Anti TPO ۴- T_3

پاسخ: گزینه ۴

نکته: در صورت هر گونه شک تشخیصی درباره‌ی علت گواتر و هیپوتیروئیدی، می‌توانیم از FNA برای اثبات تیروئیدیت اتوایمیون استفاده کنیم.

سایر یافته‌های آزمایشگاهی در هیپوتیروئیدی عبارتند از:

۱- افزایش کراتین فسفوکیناز (CPK)

۲- افزایش TG و کلسترول

۳- آنمی نورموسیتی یا ماکروسیتی (که با درمان با لووتیروکسین برطرف می‌شود)

نکته: بیماری‌هایی که آنمی ماکروسیتیک **غیر مگالوبلاستی** می‌دهند: **هیپوتیروئیدی و بیماری‌های مزمن کبدی.**

نکته: در ۲۰-۱۰٪ موارد هاشیموتو آنتی بادی ضد TBII هم وجود دارد ولی ردیابی آن ضرورت ندارد ولی اگر هر گونه شک درباره علت گواتر و هیپوتیروئیدی وجود دارد توصیه به FNA می‌شود چون در MNG و کانسر تیروئید هم ممکن است آنتی بادی مثبت شود.

نکته: اگر با تشخیص غیرقطعی برای کودکی که دچار هایپوتیروئیدی شده است رو به رو باشیم می‌توانیم تا ۳ سالگی درمان را ادامه داده و پس از آن با قطع تدریجی درمان فرد را با آزمایشات مربوطه follow up کنیم.

سایر علل هیپوتیروئیدی

۱) هیپوتیروئیدی ایاتروژنیک:

یک علت شایع هیپوتیروئیدی است و اغلب می‌توانیم با انجام تست‌های قبل از بروز علایم ، آن را تشخیص دادیم.

در مدت ۳ تا ۴ ماه اول پس از درمان با ید رادیواکتیو، هیپوتیروئیدی گذرا بروز می‌کند که نیازمند دوز کم لووتیروکسین است و با بهبودی می‌توان آن را قطع نمود.

نکته: در ماه‌های اول پس از درمان با ید رادیواکتیو، **اندازه‌گیری سطح Free T4 در مقایسه با اندازه‌گیری TSH، معیار بهتری برای سنجش عملکرد تیروئید است** (چون تیروتوکسیکوز قبلی باعث ساپرس شدن TSH شده است)

۲)هیپوتیروئیدی ناشی از داروها:

- **مصرف بیش از حد ید** به مدت طولانی به ویژه در افراد دچار تیروئیدیت اتوایمیون
- درمان با **آمیودارون**(در حدود ۱۳٪ از موارد) و چون ۳۹٪ وزن آمیودارون از ید تشکیل شده است.
- **لیتیوم**

۳) هیپوتیروئیدی ثانویه:

معمولا در زمینه سایر کمبودهای هورمونی هیپوفیز قدامی تشخیص داده می‌شود؛ کمبود TSH به تنهایی بسیار به ندرت دیده می‌شود.

نکته: در هیپوتیروئیدی ثانویه، **سطح TSH ممکن است کاهش یافته، طبیعی، یا حتی اندکی افزایش یافته باشد** (حالت آخر بدلیل ترشح نوعی TSH است که از نظر عملکرد زیستی، غیرفعال است. تشخیص این حالت با مشاهده کاهش میزان Free T4 اثبات می‌شود).

الگوریتم ارزیابی هایپوتیروئیدیسم: (خیلی مهم)

درمان هایپوتیروئیدی ثانویه:

هدف نگه داشتن **سطح T4 در نیمه بالایی محدوده‌ی طبیعی است** (چون نمی‌توان از مانیتورینگ TSH برای پیگیری استفاده کرد).

مثال: *خانم ۳۷ ساله‌ای با علایم و نشانه‌های هیپوتیروئیدی، کاهش میل جنسی و الیگومنوره مراجعه کرده و در آزمایشات ۶ ماه قبل: Free T4 پایین و TSH کمی افزایش یافته داشته است. در طی این مدت تحت درمان با لووتیروکسین بوده و سطح T4 در نیمه بالایی محدوده طبیعی قرار داشته ولی TSH پائین نیامده است. کدام تشخیص محتمل تر است؟*

الف) هیپوتیروئیدی سنترال ب) مصرف ناصحیح لووتیروکسین

ج) بیماری هاشیموتو د) هیپوتیروئیدی ایاتروژنیک

جواب: الف– هیپوتیروئیدی سنترال با ترشح نوعی از TSH است که از نظر فانکشن غیرفعال است.

کومای میکسدم (Myxedema)

تقریبا همیشه در بیماران مسن دیده می شود که هیپوتیروئیدی تشخیص داده نشده دارند، و یا داروهایشان را به صورت صحیح مصرف نکرده اند.

ریسک فاکتورها: کومای میکسدم معمولا با فاکتورهایی که تنفس را مختل می کنند مثلِ داروها(خصوصا آرامبخش ها، داروهای بیهوشی و ضد افسردگی ها)، پنومونی، CHF ، MI، خونریزی گوارشی و حوادث مغزی عروقی تسریع می گردد. **هیپوونتیلاسیون** با ایجاد **هیپوکسی** و هیپرکاپنه، نقش عمده ای در پاتوژنز بیماری ایفا می نماید. **هیپوگلیسمی، هیپوناترمی** ترقیقی، تماس با سرما و سپسیس نیز در بروز کومای میکسدم دخالت دارند.

علائم بالینی آن عبارتند از: هیپوترمی تا ۲۳ درجه سانتی‌گراد هم ممکن است برسد، هیپوناترمی (به علت SIADH)، هیپوگلیسمی، هیپوونتیلاسیون، کاهش سطح هوشیاری و تشنج. ایجاد کما ربطی به سطح T4 و TSH ندارد.

درمان:

۱- اولین اقدام درمانی دادن لووتیروکسین (یا لیوتیرونین) تزریقی 200-400 μg/IV/Bolus یا گاواژ 200-400 μg لووتیروکسین است. سپس از روز بعد 1.6 μg/kg/day به بیمار لووتیروکسین می دهیم.
اگر بخواهیم درمان خود را به صورت IV ادامه دهیم و از گاواژ استفاده نکنیم باید دوز را تا ۲۵٪ کاهش داد. تنها در کومای میکس ادم است که لیوتیرونین نیز می‌تواند به جای لووتیروکسین به بیمار داده شود.

۲- در صورت وجود هیپوناترمی یا هیپوگلیسمی شدید تجویز سالین هیپرتونیک یا گلوکز وریدی ممکن است لازم شود. در صورت آغاز درمان با لیوتیرونین باید 5-20μg به صورت Bolus و با 2.5-10 میکروگرم هر ۸ ساعت ادامه داد.

۳- هیدروکورتیزون (50 mg هر ۶ ساعت) چون در هیپوتیروئیدی ذخیرهٔ آدرنال کاهش می‌یابد.

۴- گرم کردن بدن بیمار (فقط وقتی توصیه می‌شود که درجه حرارت به زیر ۳۰° برسد)

۵- آنتی بیوتیک (در صورت شک به عفونت)

۶- کمک تهویه‌ای همراه با آنالیز مرتب گازهای خونی در طی ۴۸ ساعت اول درمان معمولا ضروری است.

چند نکته مهم در رابطه با هیپوتیروئیدی

۱) در هیپوتیروئیدی با وجود کاهش اشتها، افزایش وزن داریم که این افزایش وزن، خفیف و به علت ادم می‌باشد (در حالی که در هایپرتیروئیدی افزایش اشتها و کاهش وزن داریم.)

۲) در هیپوتیروئیدی علائم عصبی شایعتر از هایپرتیروئیدی است (از جمله آنها: دمانس، آتاکسی مخچه‌ای، سایکوز، کومای میکسدم و انسفالوپاتی هاشیموتو)، ولی هایپرتیروئیدی می‌تواند کره بدهد.

۳) هیپوتیروئیدی می‌تواند میوپاتی پروگزیمال بدهد. البته در بعضی از اختلالات غددی دیگر مانندِ هایپرتیروئیدی، کوشینگ، آدیسون، هایپر یا هایپوپارا هم میوپاتی پروگزیمال دیده می‌شود. در (این حالت، وجود CPK بسیار بالا در هیپوتیروئیدی، به پاسخ به سئوالات کمک می‌کند.)

۴) گرفتگی صدا و خشونت صدا در هیپوتیروئیدی به علت ادم طناب‌های صوتی رخ می‌دهد.

۵) آنمی در هیپوتیروئیدی دیده می‌شود ولی به استثنای زمانی که با فقر آهن همراه باشد، در سایر موارد با درمان جایگزین لووتیروکسین آنمی برطرف می‌شود.

۶) انجام جراحی اورژانس در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیِ درمان نشده، عموما بی‌خطر است، ولی در جراحی‌های الکتیو بهتر است بیمار قبلا یوتیروئید گردد.

اپروچ تشخیصی به هیپوتیروئیدی

اولین قدم، چک TSH است:

A) اگر TSH بالا باشد:

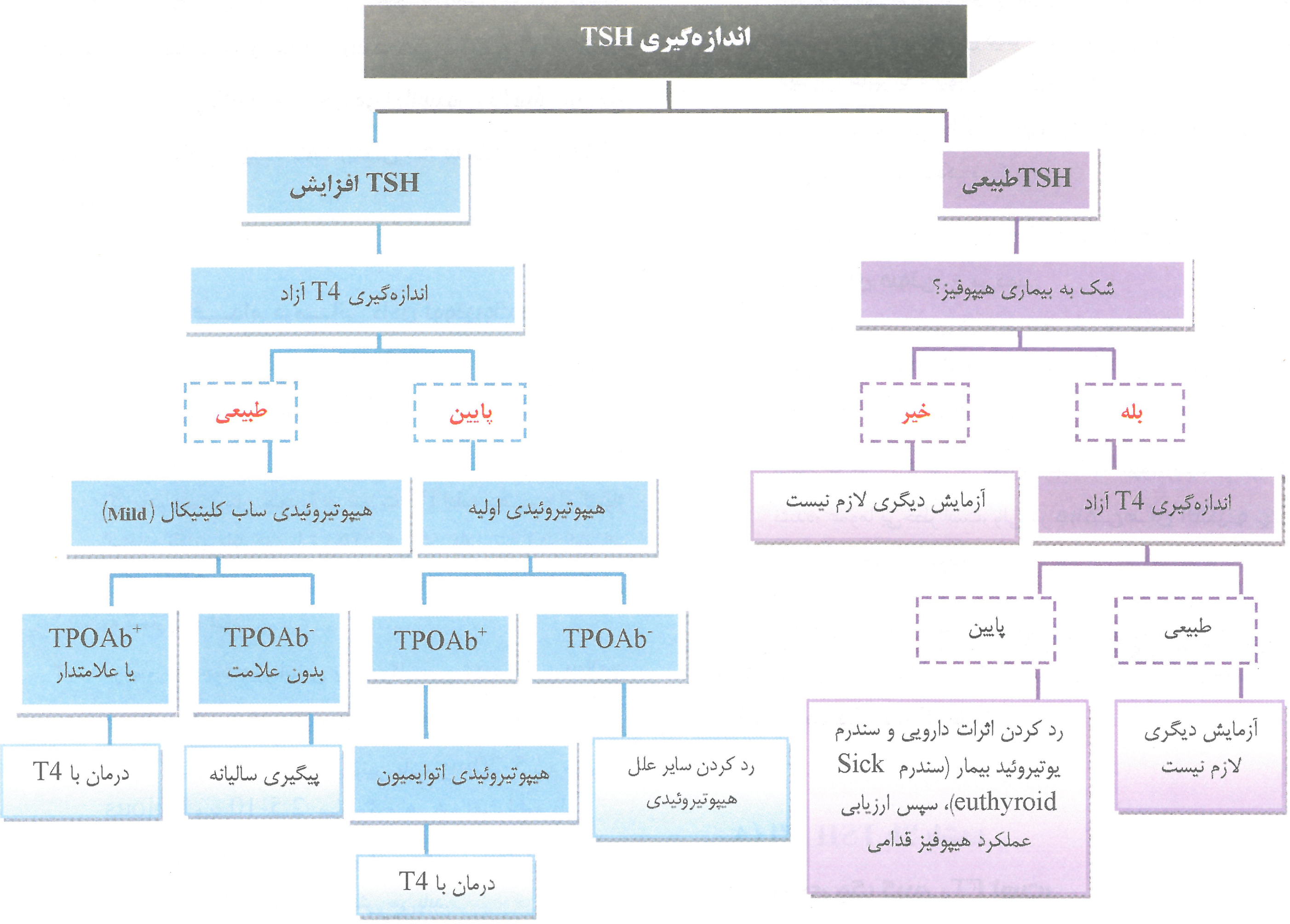
قدم بعدی چک کردن FT_4 است:

۱) اگر FT_4 پایین باشد، Primary hypothyroidism داریم که در قدم بعد بررسی Anti TPO Ab برای تعیین اتیولوژی صورت می گیرد که اگر مثبت بود هاشیموتو مطرح است و در غیر اینصورت سایر علل مطرح می شود.

۲) اگر FT_4 نرمال باشد، این حالت را Subclinical hypothyroidism می گویند. در این گروه اقدام بعدی چک کردن Anti TPO Ab است (این قسمت از نظر طرح سؤال اهمیت دارد):

الف) اگر Anti TPO Ab مثبت بود، بیمار یک هاشیموتوی در حال پیشرفت، ولی در مراحل ابتدایی است و درمان با دوز کم لووتیروکسین ۵۰-۲۵ μg/d باید صورت گیرد.

ب) اگر Anti TPO Ab منفی باشد و بیمار علامت دار نباشد: بیمار را سالیانه Follow up می کنیم و اگر علامت دار شد بیمار را درمان می کنیم. پس در مواردی که بیمار علامت دار است یا Anti TPO Ab مثبت است، درمان با دوز پایین لووتیروکسین انجام می دهیم.



✍ **نکته:** در بیماران هایپوتیروئید در ۲۵٪ موارد T_3 نرمال است. پس چک آن در تشخیص اندیکاسیون ندارد.

مثال: بیماری با بیحالی و ضعف و ریزش مو مراجعه کرده است در تستهای آزمایشگاهی TSH=۱۵ و T_4= ۵/۲ (۴/۵ – ۹) است. اقدام بعدی شما چیست؟

۱– RIU
۲– اسکن تیروئید
۳– چک Anti TPO Ab
۴– شروع درمان با لووتیروکسین

جواب: ۴ (چون بیمار علامتدار است)

B) اگر TSH نرمال باشد:

ممکن است **هیپوتیروئیدی مرکزی** باشد. غالبا کاهش ایزوله یک هورمون به صورت مرکزی نداریم و اغلب چند هورمون با هم کاهش می یابد. بنابراین اگر اختلال در سایر هورمون ها نداشتیم (شک به بیماری هیپوفیزی نداریم)، بیمار اقدام خاصی نمی خواهد و پیگیری هم لازم نیست.

ولی اگر اختلال در سایر هورمون ها داشتیم FT_4 **را اندازه گیری** می کنیم:

a. **اگر FT_4 پایین باشد:** هیپوتیروئیدی مرکزی مطرح است (چون TSH نرمال در حضور FT_4 پایین غیرطبیعی است). ولی قبل از آن باید سندرم یوتیروئید بیمار(SES) و عارضه جانبی داروها رد شوند.

b. **اگر FT_4 نرمال باشد:** نیازی به پیگیری نیست.

درمان هایپوتیروئیدی

A) درمان هایپوتیروئیدی آشکار:

درمان اصلی **جایگزین کردن هورمون** T4 (لووتیروکسین) **است**. هورمون‌های زیر توصیه نمی‌شوند:

۱– عصاره‌ی تیروئید حیوانات (USP): چون نسبت T3 , T4 آن غیر فیزیولوژیک است

۲– لیوترونین (T3) به تنهایی: در درمان طولانی مدت جایی ندارد چون نوسانات سطح T3 زیاد است.

نکته: سودمندی درمان ترکیبی لووتیروکسین و T3 ثابت نشده است. تنها جایی که می‌توان از این روش استفاده کرد، کومای میکسدم است.

نحوه درمان: اگر فانکشن تیروئید بطور کامل تخریب شده باشد (مثلا تیروئیدکتومی توتال)، دوز جایگزینی لووتیروکسین معمولا 1.6µg/kg/d (**عموما** µg ۱۵۰-۱۰۰) است. (ولی افرادی که پس از درمان گریوز، هیپوتیروئید شده‌اند، غالبا یک فانکشن اتونوم در تیروئید دارند بنابراین باید دوز روزانه حدودا µg ۱۲۵-۷۵ بگیرند)

دوز لووتیروکسین در شروع درمان چگونه باید باشد؟

۱) **در بیماران بزرگسال زیر ۶۰ سال که شواهدی از بیماری قلبی ندارند،** می‌توان لووتیروکسین را با دوز **µg ۱۰۰-۵۰ روزانه** شروع کرد. ۳۰ دقیقه قبل از صبحانه

۲) در بیماران مسن سالم بالای ۶۰ سال دوز درمان تا ۲۰٪ کمتر از بیماران جوانتر می‌باشد

۳) در افراد مسن دارای **بیماری شریان کرونر یا فیبریلاسیون دهلیزی، دوز شروع لووتیروکسین µg ۲۵-۱۲/۵ در روز است** و هر ۳-۲ ماه به همین مقدار اضافه میشود تا سطح TSH طبیعی گردد.

هدف از درمان، رساندن TSH به محدوده طبیعی و **ترجیحا در نیمه پائینی محدوده طبیعی** است. برای بررسی پاسخ درمان TSH باید ۲ ماه پس از شروع درمان یا ۲ ماه پس از تغییر دوز اندازه‌گیری شود.

نکته: برطرف شدن کامل علایم بالینی آهسته است و ممکن است **تا ۶-۳ ماه پس از طبیعی شدن سطح TSH**، طول بکشد.

توجه مهم: اگر در طی پیگیری‌ها پس از درمان، **سطح TSH بالا مانده باشد،** باید هر دفعه، µg ۲۵-۱۲/۵ به دوز لووتیروکسین مصرفی اضافه کرد و اگر TSH ساپرش شده باید به همین میزان کاهش داده شود. پس از ثابت ماندن سطح TSH در ۳-۲ بار آزمایش، پیگیری، **هر سال یکبار** توصیه می‌شود و اگر چند سال طبیعی ماند، هر ۳-۲ سال این کار انجام می‌شود.

B) درمان هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال (خیلی مهم):

ساب کلینیکال یعنی علایم آزمایشگاهی هیپوتیروئیدی وجود دارد ولی علایم بالینی ندارد یا خیلی اندک است.

معیارهای جدید شروع درمان در ساب کلینیکال هیپوتیروئیدی : هیچ دستورالعمل پذیرفته شده همگانی برای درمان هیپوتیروئیدی تحت بالینی وجود ندارد ولی به تازگی رهنمودهای زیر توصیه شده است:

۱) سطح TSH به بالای 10mU/L رسیده باشد و قبل از شروع درمان باید ثابت شود **افزایش TSH بیش از ۳ ماه تداوم داشته است.**

۲) **علامتدار شدن**

۳) **Anti TPO مثبت باشد.**

۴) **در زنان باردار و یا قصد بارداری داشته باشند**

دوز شروع درمان نیز 25-50µg/kg است و تا هدف طبیعی شدن TSH ممکن است افزایش داده شود.

> ***مثال:*** *خانم ۴۲ ساله‌ای در آزمایشات Check Up ساليانه که ۲ روز قبل انجام داده، TSH=12 و Free T4 نرمال دارد. هیچ نشانه و علایم خاصی ندارد و آزمایشات قبلی وی هم نرمال است. مناسبترین اقدام بعدی کدام است؟*
>
> *الف) شروع درمان با لووتیروکسین mg ۵۰-۲۵ در روز*
>
> *ب) سنجش Anti TPO*
>
> *ج) تکرار آزمایشات سال بعد*
>
> *د) تکرار آزمایشات ۳ ماه بعد*
>
> *جواب: ب)*
>
> *طبق الگوریتم هایپوتیروئیدی:*
>
> *- اگر علامتدار باشد و یا Anti TPO مثبت داشت⇐ درمان*
>
> *- اگر علامتدار نبود و Anti TPO منفی⇐ پیگیری سالیانه*
>
> *(اگر Anti TPO در جواب‌ها نبود، جواب «د» مناسبتر بود چون TSH>10 به مدت بیش از ۳ ماه معیار جدید درمان است)*

نکات ویژه دردرمان هیپوتیروئیدی:

اگر دارو منظم مصرف نشود (poor compliance)، TSH بالا می رود در این شرایط اگر بیمار چند روز قبل از آزمایش، مقدار زیادی T_4 مصرف کند، یک بیمار با سابقه هیپوتیروئیدی خواهیم داشت که در آزمایشات همراه Free T_4 و TSH **بالا** دارد. این **تنها حالتی است که بیمار با سابقه هیپوتیروئیدی، در آزمایشات هیپرتیروئید است.** علت این مسئله این است که: بیمار چند روز قبل از آزمایش، شروع به مصرف T_4 می‌کند و در هنگام آزمایش سطح T_4 طبیعی یا بالاست ولی چون TSH طول می‌کشد طبیعی شود، همچنان بالا می‌ماند. (در بیمارانی که **وزن نرمال دارند و روزانه بیشتر از ۲۰۰µg** لووتیروکسین مصرف می‌کنند، افزایش TSH، غالبا علامت پذیرش ضعیف و مصرف نادرست توسط بیمار است). روش درمان در این حالت **توصیه به مصرف منظم دارو** است.

- بیمارانی که مصرف لووتیروکسین را فراموش می‌کنند، **می‌توانند دو دوز** از قرص‌های فراموش شده را یکجا مصرف کنند (چون نیمه عمر T4، بالا و ۷ روز می‌باشد)
- **در موارد زیر باید دوز لووتیروکسین افزایش داده شود:**
  - ۱- سوء جذب (مثل سلیاک یا جراحی روده)
  - ۲- درمان با استروژن
  - ۳- درمان با داروهای تداخل کننده با جذب یا کلیرانس لووتیروکسین که عبارتند از: کلستیرامین، **آهن، کلسیم، لوواستاتین**، آلومینیوم هیدروکساید، ریفامپین، آمیودارون، **کاربامازپین، فنی‌توئین، سولامر، سوکرالفات** (Sevelamer)

- **عوارض احتمالی درمان با لووتیروکسین** عبارتند از:
  - ✓ **سودوتومور سربری در اطفال** (بصورت ایدیوسنکراتیک چند ماه پس از درمان ایجاد می‌شود و ناشی از افزایش تولید CSF است)
  - ✓ **استئوپنی** (چون لووتیروکسین فعالیت استئوکلاست‌ها را افزایش می‌دهد) (مهم)
  - ✓ **ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی** (به ویژه در افراد مسن و دارای سابقه قبلی AF)
- زنانی که در معرض خطر ابتلا به هیپوتیروئیدی هستند یا سابقه خانوادگی آنرا دارند، **باید قبل از بارداری و در طی سه ماه اول از یوتیروئید بودن خود مطمئن شوند** (به علت ریسک عوارض عصبی در جنین و زایمان پره‌ترم) باید TFT در **سه ماهه دوم وسوم نیز تکرار** شود (مهم)

نکته: وجود اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید خودش به تنهایی با افزایش ریسک زایمان پره‌ترم همراه است. بین خوردن دارو و آهن و مکمل ویتامینی در دوران بارداری باید ۴ ساعت فاصله باشد.

- اگر زنی تحت درمان با لووتیروکسین باشد و حامله شود، **دوز دارو باید حداقل ۵۰٪ افزایش یابد** و پس از زایمان به مقدار قبلی برگردد.

در دوران بارداری در نیمه اول بارداری هر ۴ هفته و از هفته ۲۰ به بعد هر ۸-۶ هفته باید TFT گرفته شود. هدف TSH زیر ۲/۵ در تمام طول مدت بارداری است.

پرکاری تیروئید (تیروتوکسیکوز)

تیروتوکسیکوز به **هر نوع افزایش هورمون های تیروئیدی به همراه علایم بالینی** گفته می شود . علل تیروتوکسیکوز عبارتند از :

۱- **هیپرتیروئیدی** : شایعترین علت تیروتوکسیکوز هایپرتیروئیدی است و شایع ترین علت هیپرتیروئیدی، بیماری **گریوز** است. سایر علل هایپرتیروئیدی عبارتند از: آدنوم توکسیک، toxic MNG و استروما اُواری.

۲- **مصرف اگزوژن قرص** (تیروتوکسیکوز ساختگی)

۳- **تیروئیدیت تحت حاد**

۴- **تومورهای مولد hCG** (هورمون های hCG , TSH, LH و FSH از دو زنجیره α و β ساخته شده اند که زنجیره α مشابه دارند. پس وقتی سطح هر یک از این هورمون ها افزایش قابل توجهی پیدا کند، ممکن است گیرنده های سایرین را نیز تحریک کند، که در این حالت سطح بالای hCG می تواند گیرنده های TSH را تحریک کند.)

علل تیروتوکسیکوز
هیپرتیروئیدی اولیه
بیماری گریوز (شایعترین)
گواتر توکسیک مولتی ندولر (Toxic MNG)
آدنوم توکسیک
متاستازهای عملکردی کارسینوم تیروئید
موتاسیون فعال کننده گیرندهٔ TSH
موتاسیون فعال کننده $G_s\alpha$ (سندرم مک کون- آلبرایت)
استروما اُواری
داروها: افزایش ید (پدیده جاد- بازدو)
تیروتوکسیکوز بدون هیپرتیروئیدی
تیروئیدیت تحت حاد
تیروئیدیت خاموش
سایر علل تخریب تیروئید: آمیودارون، پرتوتابی، انفارکت آدنوم
خوردن بیش از حد هورمون تیروئید (تیروتوکسیکوز ساختگی) یا بافت تیروئید
هیپرتیروئیدی ثانویه
آدنوم هیپوفیزی ترشح کننده TSH (هیپرتیروئیدی سنترال)
سندرم مقاومت به هورمون تیروئید: گاهی ممکن است این بیماران تظاهرات تیروتوکسیکوز را نشان دهند
تومورهای ترشح کننده hcG
تیروتوکسیکوز حاملگی[a]

a. سطح TSH در گردش خون در این شکل از هیپرتیروئیدی ثانویه، پایین است

بیماری گریوز

علت این بیماریِ اتوایمیون، وجود یک Ab از نوع IgG بنام (TSI) Thyroid.Stimulating.immunoglobulin و یا TRAb (Thyroid stimulating hormone receptor antibody) است که **گیرنده های TSH را تحریک می کند و جذب ید** را افزایش می دهد.

این اختلال شایع ترین علت هیپرتیروئیدی (۸۰-۶۰٪) است. شیوع آن ۱/۱۰ هاشیموتو است. اغلب **در زنان ۵۰-۲۰ ساله** دیده می شود، (ولی هاشیموتو اغلب بالای ۵۰ سال رخ می دهد). در **مناطق با مصرف بالای ید شایعتر است.**

◆ ریسک فاکتورهای ابتلا به گریوز:

۱- **جنس مونث** (در زنان ۱۰ برابر شایعتر از مردان است)

۲- **ارث**: گریوز یک بیماری با زمینه ژنتیکی و تأثیر عوامل محیطی است و احتمال ابتلای دوقلوی **تک تخمی** که قل دیگرش به این بیماری مبتلا است. ۲۵٪ است.

۳- **مصرف سیگار**: یک ریسک فاکتور **مینور** برای **گریوز** و یک ریسک فاکتور **ماژور** برای بروز **افتالموپاتی** آن می‌باشد و می‌تواند افتالموپاتی را تشدید کند اما **در ایجاد آن نقش زیادی ندارد.**

۴- **استرس**: احتمالا از طریق اثرات نورو اندوکرین سبب افزایش خطر ابتلا به گریوز می‌شود.

۵- در دوران **پس از زایمان**: احتمال بروز گریوز ۳ برابر می‌شود

۶- **افزایش ناگهانی مصرف ید** (می‌تواند سبب آشکار شدن گریوز شود)

۷- **فاز بازسازی ایمنی** بعد از درمان ضد ویروسی فعال (HAART) یا درمان با alemtuzumab (آلمتوزوماب)

✪ **توجه (مهم)**: در گریوز **علاوه بر علایم پرکاری تیروئید باید لااقل یکی از موارد زیر نیز وجود داشته** باشند:
۱. Anti TPO Ab یا TSI مثبت
۲. **افتالموپاتی**
۳. **درموپاتی.**

سابقه شخصی یا خانوادگی اختلالات خود ایمنی و همچنین گواتر منتشر در لمس نیز کمک کننده هستند.

◆ پاتوژنز گریوز:

A) هیپرتیروئیدی در گریوز به علت **وجود آنتی‌بادی TSI** رخ می‌دهد. این آنتی‌بادی را می‌توان با روش سنجش مستقیم یا با روش سنجش TBII شناسایی کرد (وجود TB II در یک بیمار مبتلا به تیروتوکسیکوز نشانه وجود TSI و در نتیجه گریوز است.)

نکته مهم: **یکی** از کاربردهای TSI یا TBII در **بیماران باردار مبتلا** به گریوز است که احتمال ابتلا به جنین را بسنجیم چون TSI می‌تواند به مقدار زیاد از جفت عبور کند و سبب تیروتوکسیکوز نوزادی شود. کاربرد دیگر آنها **تشخیص قطعی گریوز** می‌باشد.

✪ **توجه**: هیچ ارتباط مستقیمی بین سطح TSI و سطح T4 , T3 در گریوز وجود ندارد.

B) بیماری گریوز با **افزایش سطح سایتوکاین‌های التهابی** (IFNγ، TNFα و IL-1) همراه است. این سه سایتوکاین باعث افزایش سطح گلیکوزآمینوگلیکانها (جاذب آب) می شوند و با ایجاد تورم، در پاتوژنز افتالموپاتی و درموپاتی دخالت دارند. به دلیل اتوایمیون بودن این عوارض، **کورتون** در درمان آنها موثر می‌باشد.

نکته: در چشم (اوربیت) گیرنده‌های TSH وجود دارد.

نکته (مهم): **اولین اتفاق هورمونال** که در گریوز می‌افتد، **افت TSH** است. پس **طبیعی بودن TSH وجود بیماری گریوز** را به عنوان علت گواتر منتشر **رد می‌کند.**

نکته (مهم): **هاشیموتو هرگز به گریوز تبدیل نمی‌شود.**

نکته: هیپرتیروئیدی و بیماری گریوز با افزایش تعداد گیرنده‌های سمپاتیک روی سلول‌های هدف باعث اثرات سمپاتومیمتیک می‌شود. بنابراین می‌توان تاکیکاردی یا افزایش فشار خون را در این بیماران توجیه نمود.

◆ علائم بالینی گریوز:

شایعترین علامت بالینی **تحریک پذیری شدید و hyperactivity** است. **شایعترین نشانه، تاکی‌کاردی است.**

سایر علائم عبارتند از:

لاغری، اشتهای زیاد، پوست گرم و مرطوب، تعریق زیاد، نازکی و ریزش مو (آلوپسی منتشر در ۴۰٪ موارد)، اسهال (به علت افزایش دفعات دفع)، ترمور، تاکیکاردی، **فشار خون سیستولیک بالا** (بر خلاف هیپوتیروئیدی که فشار خون دیاستولیک بالا می دهد)، آنژین قلبی در بیماران مسن یا دارای سابقه بیماری قلبیِ قبلی، AF

بویژه در بالای ۵۰ سال، اونیکولیز (بلند شدن ناخن از بستر)، **ژنیکوماستی، استئوپنی، فلج دوره ای هیپوکالمیک** (در مردان آسیایی مبتلا به تیروتوکسیکوز شایع است)،هایپرکلسمی خفیف و **هیپرکلسیوری** (به علت برداشتن Ca از استخوان)، درموپاتی ، افتالموپاتی ، **پروپتوز** (در افراد نرمال ۳ / ۱ فوقانی صلبیه دیده نمی شود ولی در این بیماران مشاهده می شود)، رترکسیون پلک و lid lag (که در نتیجه افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک ایجاد میشود و موجب ایجاد شدن **ظاهر خیره** در چشمان میگردد و این جزء اولین تغییرات افتالموپاتی در بیماران مبتلا به گریوز می‌باشد)، اریتم پالمار، الیگومنوره، پلی‌اوری، افت میل جنسی، **دیس فوریا**، ضعف عضلات ، میوپاتی بدون فاسیکولاسیون پروگزیمال ، اختلال خواب، تمرکز و گاها کره.

نکته: در افراد مسن، ممکن است تظاهرات تیروتوکسیکوز مختصر باشد و بیماران **عمدتا با ضعف و کاهش وزن** مراجعه میکنند، این حالت **تیروتوکسیکوز آپاتتیک** نامیده میشود و ممکن است با افسردگی اشتباه شود.

نکته: در ۱۵٪ موارد گریوز که با دارو درمان شده‌اند در ۱۵–۱۰ سال آینده ممکن است هیپوتیروئید شود.

علایم و نشانه‌های تیروتوکسیکوز (به ترتیب کاهش شیوع)

علایم:
- پرفعالیتی، تحریک پذیری، دیس فوریا (بی‌قراری)
- عدم تحمل گرما وتعریق
- تپش قلب
- ضعف و خستگی
- کاهش وزن همراه با افزایش اشتها ولی ۵٪ هم اضافه وزن دارند
- اسهال
- پلی‌اوری
- اولیگومنوره، از دست دادن میل جنسی

نشانه‌ها:
- تاکیکاردی؛فیبریلاسیون دهلیزی در افراد مسن
- ترمور
- گواتر
- پوست گرم و مرطوب
- ضعف عضلات، میوپاتی پروگزیمال
- رتراکسیون پلک یا تأخیر در پلک زدن
- ژنیکوماستی در مردان

در معاینه، این بیماران اغلب تیروئید **بزرگ منتشر** با حجم ۳–۲ برابر طبیعی و هموژن با **قوام سفت دارند (ولی سفتی آن کمتر از گواتر مولتی ندولر می‌باشد)، گاه بر روی آن بروئی سمع می گردد. (به علت جریان خون زیاد)**

نکته: با درمان بیماری، AF فقط در ۵۰٪ بیماران برطرف می شود، چرا که **هیپرتیروئیدی باعث ایجاد فیبروز در دهلیزها می‌شود.**

نکته : علت HTN سیستولی در بیماری گریوز، **تاکیکاردی است**، که سبب افزایش برون ده قلبی (CO) می شود و فشار خون سیستولی را بالا می برد **ولی در هیپوتیروئیدی به علت افزایش مقاومت عروق محیطی ، فشار خون دیاستولی بالا می رود.**

(این مسئله در انتخاب نحوۀ درمان و دارو اهمیت دارد.)

نکته: تیروتوکسیکوز جنینی معمولا با IUGR ، گواتر، سن استخوانی بالا و ضربان بیشتر از 160bpm تظاهر می‌یابد.



Thyroid Acropachy

◆ افتالموپاتی ناشی از گریوز:

در ۷۵٪ موارد دیده می شود و معمولا **در فاصله زمانی یکسال قبل تا بعد از تشخیص تیروتوکسیکوز** رخ می‌دهد.

گاه **اولین** علامت بیماری گریوز است و گاه بعد از درمان به ویژه با ید رادیواکتیو دیده می شود . **سیگار احتمال آن را افزایش می دهد** و علائم آن را تشدید می کند. در ۱۰٪ موارد یکطرفه است.

نکته: در ۱۰٪ **بیماران، بدون وجود گریوز**، افتالموپاتی رخ می‌دهد که **افتالموپاتی وابسته به تیروئید** نیز خوانده می‌شود. اغلب این افراد، هیپوتیروئیدی اتوایمیون یا آنتی بادیهای تیروئید دارند.

مشخصه‌ی افتالموپاتی گریوز که تقریبا در همه بیماران دیده می‌شود، **بزرگی عضلات خارجی کره چشم** است که با سونوگرافی یا CT اسکن گلوب دیده می‌شود. علایم در ۱۰٪ موارد یکطرفه است. در ۱۰-۵٪ موارد تورم عضلات به قدری است که باعث دیپلوپی (بخصوص در نگاه به بالا و خارج) می‌شود ولی وخیمترین عارضه آن **فشار روی عصب اپتیک** و از دست رفتن بینایی است.

مراحل افتالموپاتی (NO SPECS) :

N = NO Sing and Symptom
O = Only Sign (lid lag) (فقط پزشک می‌بیند)
S = Soft tissue Swelling (تورم دور چشم)
P = Proptosis (> 22 mm)
E = Extraocular muscle involvement
C = Corneal involvement
S = Sight loss (کوری)

عوامل مستعد کننده برای درگیری چشمی (خیلی‌مهم):

۱- ژنتیک، ۲- سیگار، ۳- سطح بالای آنتی‌بادی

نکته (مهم): شایعترین علت **پروپتوز یک طرفه و دو طرفه گریوز** است.

پروپتوز در یک سوم موارد دیده می‌شود و به صورت بیرون زدگی کره چشم است، که علت آن تجمع گلیکوزآمینوگلیکان در پشت کره چشم است.

ایجاد **حالت خیرگی** یا پیدا بودن کامل صلبیه موقع باز بودن چشم نشانه پروپتوز است. بهترین راه تشخیص آن نگاه کردن از طرفین به بیمار است، که مشاهده می شود کره چشم از لبه ابروها جلوتر آمده است. روش دیگر به کارگیری اگزوفتالمومتر است.


Graves' ophthalmopathy

تظاهرات زودرس افتالموپاتی شامل **احساس شن‌ریزی و ناراحتی در چشم و اشک‌ریزش بیش از حد** می‌باشد.

عوارض پروپتوز شامل کراتیت exposure، ادم پری‌اوربیت، قرمزی اسکلرا، کموزیس است.

نکته: علت احتمالی ایجاد افتالموپاتی **وجود اتوآنتی‌ژن TSH-R مشترک با تیروئید است** که در اوربیت تظاهر می‌کند.

درمان افتالموپاتی گریوز:

A) افتالموپاتی خفیف تا متوسط: نیاز به **هیچگونه درمان اختصاصی ندارد** چون معمولا خود به خود بر طرف می‌شود. اقدامات عمومی لازم در این ارتباط عبارتند از:

- درمان دقیق ضد تیروئید
- قطع سیگار
- تجویز قطره اشک مصنوعی و پمادهای چشمی
- استفاده از عینک دودی، بستن پلک‌ها در شب
- استفاده از منشور طبی برای دیپلویی خفیف

B) افتالموپاتی شدید (همراه با درگیری عصب اپتیک یا کموزیس و تخریب قرنیه): یک اورژانس طبی است ونیازمند **پردنیزون با دوز بالا یا پالس متیل پردنیزولون** (گاه به همراه سیکلوسپورین) است که در دو سوم موارد فایده‌ی کوتاه مدتی دارد. در صورت عدم پاسخ به کورتون، **دکمپرس اوربیت** (برداشتن جدار استخوانی اوربیت، چربی و عضلات خارج چشم غالبا به روش ترانس آنترال یعنی از طریق سینوس ماگزیلا) اندیکاسیون دارد که باعث کاهش فشار و کاهش پروپتوز به میزان 5mm می‌شود.

نکته: رادیاسیون اوربیت با اشعه خارجی فایده قطعی نداشته است و در صورت مقاومت به استروئید به کار می‌رود. تا حدی هم Rituximab مفید است.

درموپاتی تیروئیدی:

در کمتر از ۵ درصد موارد مشاهده می شود و نوعی پاسخ التهابی است. **تقریبا همیشه در بیماران مبتلا به افتالموپاتیِ متوسط تا شدید دیده میشود و ۲-۱ سال بعد از ایجاد هیپرتیروئیدی بروز می‌یابد.** علت آن افزایش فعالیت سلول های T و تولید INFγ و TNFα است که فیبروبلاست ها را تحریک به تولید گلیکوزآمینوگلیکان می کنند و به علت جذب آب توسط گلیکوزآمینوگلیکان، آب در پوست تجمع می یابد.

اغلب در **ساق پای بیمار** (**میکسدم پره تیبیال**)، یک پلاک سفت با نمای پوست پرتقالی دیده می شود که قرمز نیست. گاه پایِ فیلی(Elephantiasis) ایجاد می گردد.

نکته(مهم): درموپاتی ممکن است **خود به خود** برطرف شود.

درمان درموپاتی گریوز: اغلب نیاز به درمان ندارد ولی موارد زیر مفیدند:

۱- درمان گریوز زمینه‌ای لازم است.
۲- استروئید موضعی با قدرت بالا به صورت پانسمان بسته بکار می‌رود (جهت کاهش میزان TNF-α)
۳- جراحی بکار نمی‌رود، چون اسکار ایجاد می‌کند.
۴- اکترئوتاید ممکن است مفید باشد.


درموپاتی گریوز

◆ اکروپاتی تیروئیدی:

به صورت **کلابینگ و واکنش پریوستی** در دست‌ها می‌باشد. تقریبا همه بیماران گریوزی که دچار اکروپاتی می‌شوند، **درگیری همزمان چشمی و پوستی دارند**.(اگر درگیری **همزمان** چشمی و پوستی همراه با کلابینگ دربیمار وجود نداشته باشد، باید به دنبال علت دیگری به جز گریوز برای کلابینگ بگردیم.)

◆ ارزیابی آزمایشگاهی در گریوز:

تغییرات تستهای تیروئیدی در گریوز به صورت زیر است:

Total T_3 و T_4↑، FT_3↑، FT_4↑ ،TSH↓ ، T_3RU↑
FTI↑ ، RIU↑(حتی تا ۸۰-۷۰٪)

Anti TPO در ۸۰٪ این بیماران مثبت است.

نکته مهم: اگر تشخیص گریوز مسجل نبود، **می‌توانیم با اندازه‌گیری Anti TPO** و یا **TBII** آنرا قطعی کنیم (ولی معمولا از نظر بالینی ضروری نیستند.)

سایر علائم آزمایشگاهی گریوز عبارتند از:

Ferritin↑(**فریتین جزء Pr های فاز حاد است**)، Bil↑ (**بعلت همولیز)، آنمی نرموکروم نورموسیتیک و گاهی میکروسیتیک و ترومبوسیتوپنی نیز ممکن است رخ دهد.**

در گریوز برخلاف هیپوتیروئیدی، TG و **کلسترول کاهش** می یابند، چون متابولیسم افزایش می‌یابد.

◆ T_3 toxicosis (T_3 توکسیکوز) مهم:

تیپ دیگری از بیماری گریوز موسوم به **T_3 toxicosis** نیز وجود دارد. بیماران مبتلا به این تیپ، تمام علائم بالینی گریوز را دارند ولی **مقدار T_4 آنها نرمال است و فقط T_3 بالا دارند**. این فرم از گریوز در مناطق **کمبود ید** شایعتر است و **۵-۲٪ موارد گریوز** را شامل میشود.

پس در مواردی که **علایم تیروتوکسیکوز همراه با سطح T4 نرمال وجود دارد ، با شک به T3 توکسیکوز، اولین اقدام چک کردن T3 می‌باشد.**

(برعکس، در توکسیکوزِ T_4 ، میزان T_3 طبیعی است این حالت گاه در مواردی که هیپرتیروئیدی به دلیل **افزایش مصرف ید** رخ می‌دهد، دیده می‌شود.)

پدیده Wolff – Chaikoff

هر گاه فردی **مقدار زیادی ید** بگیرد، بطور موقت فعالیتِ تیروئید با مهارِ TPO، **سرکوب** می شود. در فرد نرمال این اثر به مدت چند هفته وجود دارد ولی در بیماران مبتلا به بیماری اتوایمیون تیروئید، **چندین ماه طول** می کشد و حتی بافت تیروئید را کوچک می‌کند (هیپوتیروئیدی ایجاد می‌کند). به این پدیده ولف –چایکوف می گویند.

در هیپرتیروئیدی قبل از جراحی میتوان از این پدیده استفاده کرد، یعنی به بیمار محلول لوگل می دهند تا عروق تیروئید و فعالیت آن کاهش یابد.

در بیماران مبتلا به طوفان تیروئیدی نیز محلول لوگل تجویز می کنیم.

پدیده Jod – Basedow

در کسانی که یک گواتر ساده (آندمیک) دارند و یا در مناطق کمبود ید هستند، اگر به طور ناگهانی ید زیادی بدهیم، ممکن است **به طور موقت علائم هیپرتیروئیدی** پیدا کنند. اهمیت این پدیده وقتی است که مثلاً بیماری به **دنبال آنژیوگرافی قلب** و استفاده از ماده حاجب (که حاوی ید هستند) دچار تیروتوکسیکوز شده است.

طوفان تیروئیدی (کریز تیروتوکسیکوز)

در هیپرتیروئیدی درمان نشده وقتی بدن تحت استرس قرار می‌گیرد، (مثل جراحی، درمان با ید رادیواکتیو بدونِ یوتیروئید کردن بیمار، فشار بر گردن، عفونت، DKA، MI، ...) طوفان تیروئیدی رخ می دهد.

علائم طوفان تیروئیدی عبارتند از :

تب بالا، **فشارخون بالا**، تعریق شدید، **دلیریوم**، **تشنج**، زردی (به **علت همولیز**)، نارسایی قلبی و آریتمی ۳۰٪ مرگ و میر دارد.

در آزمایشات:

FTI↑ , Total T4 ↑, free T_4↑, T_3RU↑, RIU↑

درمان :

۱– **اولین قدم استفاده از PTU با دوز بالا است.** (چون جذب سریعتری دارد و تبدیل محیطی T_4 به T_3 را نیز مهار می کند. PTU **داروی انتخابی است**). دوز PTU ؛ 600mg بصورت Loading سپس ۳۰۰-۲۰۰ mg هر ۶ ساعت بصورت خوراکی یا از طریق NG یا **رکتال و اگر PTU در دسترس نبود متی‌مازول 20mg هر 20 ساعت و یکساعت پس از داروی ضد تیروئیدی باید محلول لوگول را تجویز کرد.**

۲– اقدامات همزمان شامل موارد زیر است:

تجویز **پروپرانولول** (۸۰-۶۰ mg گاواژ هر ۴ ساعت یا 2mg وریدی هر ۴ ساعت)، **خنک کردن** در صورت لزوم، **کورتون** (2mg دگزامتازون هر ۶ ساعت)، **محلول لوگل (یک ساعت بعد از PTU)**، اکسیژن ، مایع درمانی و کلستیرامین

✍ **نکته:** ید از طریق پدیده‌ی ولف چایکوف سنتز هورمون‌های تیروئید را مهار می‌کند موادی که استفاده می‌شوند شامل **یدید پتاسیم** (۵ قطره هر ۶ ساعت).

به طور خلاصه اقداماتی که در طوفان تیروئیدی بدون در نظر گرفتن ترتیب آن ها انجام می دهیم عبارتست از: **CCPPLO**

C = Cooling
C = Cortone
P = PTU
P = Propranolol
L = Logol
O = Oxygen

✍ **نکته: اندیکاسیون های تجویز کورتون در بیماری های تیروئیدی عبارتند از:** طوفان تیروئیدی، افتالموپاتی گریوز، انسفالوپاتی هاشیموتو،کومای میکسدم، تیروئیدیت تحت حاد.

Struma Ovarii

استروما اوواری یک تراتوم بافت تخمدان است که گاهی حاوی بافت تیروئید است و **حتماً تیروتوکسیکوز** می دهد. بیماران علائم تیروتوکسیکوز را دارند. T_4 ↑، T_3 ↑، TSH ↓ است.

Anti TPO Ab در این بیماران منفی است (هیپرتیروئیدی غیر گریوزی).

برداشت ید در تخمدان بالا است ولی در تیروئید برداشت ید صورت نمی گیرد (RIU کلی در اینها بالاست) و اصلاً تیروئید دیده نمی شود. درمان این اختلال جراحی است.

تومورهای مترشحه hCG

تومورهای مترشحه hCG (مثل مول هیداتیفرم) نیز می توانند علائم تیروتوکسیکوز ایجاد کنند. علائم تیروتوکسیکوز در ۷٪ موارد مول دیده می شود. همانطور که گفته شد زنجیره α در hCG و TSH مشترک است. بنابراین افزایش hCG می تواند گیرنده TSH در تیروئید را تحریک کرده، علائم تیروتوکسیکوز ایجاد کند.

اپروچ تشخیصی در بیمار دچار علائم تیروتوکسیکوز (مهم)

اولین قدم: چک FT4 و TSH است. طبیعی بودن TSH وجود بیماری گریوز را به عنوان علت گواتر منتشر رد می‌کند.

۱) **اگر در بیمار دچار علائم تیروتوکسیکوز،** FT_4 ↑ و TSH ↓ باشد، ارزیابی برای **علائم گریوز** صورت می گیرد (درموپاتی ، افتالموپاتی و $Anti\ TPO\ Ab^+$). اگر علائم را داشتیم، تشخیص بیماری گریوز است، ولی اگر علائم را نداشتیم، باید سایر علل ارزیابی شوند.

۲) **اگر** T_4 **نرمال و** TSH ↓ **باشد (این حالت مهم است): قدم بعدی چک کردن** FT_3 **است. زیرا همانطور که گفته شد در ۵-۲٪** مواردِ هیپرتیروئیدی، بیماران فقط افزایش مقدار T_3 دارند (T_3 Toxicosis)

a. اگر FT_3 ↑ باشد، T_3 Toxicosis داریم.

b. اگر FT_3 نرمال باشد، Subclinical hyperthyroidism مطرح می گردد و باید تست های تیروئیدی بیمار **هر ۱۲-۶ هفته چک** شوند .

۳) **اگر در بیمار دچار علائم تیروتوکسیکوز،** FT_4 **بالا و TSH نرمال یا بالا بود، آدنوم هیپوفیز** یا سندرم مقاومت به هورمونهای تیروئید مطرح می شود.

۴) **اگر** T_4 free **نرمال و TSH افزایش یافته باشد،** به نفع وجود SES می‌باشد.

مثال: بیماری با علائم تیروتوکسیکوز مراجعه کرده است. این بیمار TSH=26 و (نرمال تا ۳۰) ۱۱۰ = FT_4 دارد. تشخیص چیست؟ آدنوم مترشحه TSH یا سندرم RTH

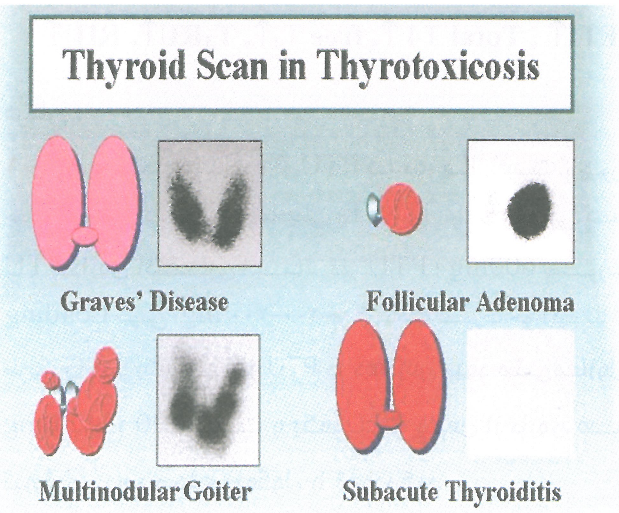
✪ **توجه:** برای بررسی سایر علل غیر گریوز، **اولین قدم** Thyroid.Scan **است** که به تشخیص MNG توکسیک و آدنوم توکسیک (TA)کمک می کند.

a. اگر **اسکن تیروئید مثبت** باشد، MNG توکسیک یا توکسیک آدنوما مطرح می گردد.

b. اگر **اسکن تیروئید منفی** باشد، **اقدام بعدی RIU برای ارزیابی سایر علل** باقیمانده تیروتوکسیکوز است:

- **اگر RIU ↓ باشد،** تیروتوکسیکوز ساختگی و تیروئیدیت مطرح می گردد، **که برای افتراق این دو، Tg را اندازه گیری میکنیم.** در تیروئیدیت Tg بالا می رود ولی در تیروتوکسیکوز ساختگی Tg کاهش می یابد.
- **اگر RIU ↑ بود، تومور مولد** β-hCG یا بارداری میتواند علت علائم تیروتوکسیکوز باشد.

نکته مهم: اگر در بیماری علائم بالینی و آزمایشگاهی دال بر گریوز بود دیگر نیاز به هیچ اقدام تشخیص دیگری ندارد ولی اگر تشخیص هیپرتیروئیدی معلوم نبود اولین اقدام اسکن تیروئید با 131I یا 123I و یا 99TC می‌باشد. در موارد خاص و محدود می‌توان با استفاده از روش داپلر اولتراسونوگرافی بین هایپرتیروئیدیسم و آسیب به تیروئید تشخیص افتراقی دارد.



تشخیص افتراقی گریوز

در بیمار دچار تیروتوکسیکوز اثبات شده، وجود یکی از یافته‌های زیر **تشخیص گریوز را تقریبا مسجل** می‌کند:

۱- گواتر منتشر در لمس
۲- افتالموپاتی
۳- سابقه شخصی یا خانوادگی بیماری‌های اتوایمیون AntiTpo Ab مثبت

در مورد بیماران دچار تیروتوکسیکوزی که خصوصیات بالا را ندارند، **قابل اعتمادترین روش تشخیص گریوز، اندازه‌گیری TSI یا TBII** است. روش جایگزینی دیگر **اسکن رادیونوکلوئید تیروئید** (با ید رادیواکتیو یا Tc^{99}) است که مشخصات گریوز در آن جذب زیاد **و یکنواخت ید رادیواکتیو** است.

نکته: در هیپرتیروئیدی ثانویه به آدنوم مترشحه TSH نیز گواتر منتشر وجود دارد اما **با تجویز لووتیروکسین سطح TSH ساپرس نمی‌شود** و می‌توان با CT یا MRI هیپوفیز تشخیص آنرا مسجل کرد.

تشخیص‌های افتراقی بالینی: بعضی از بیماری‌ها می‌توانند خصوصیات بالینی تیروتوکسیکوز را تقلید کنند که شامل **حملات پانیک، فئوکروموسیتوم** و malignancy **همراه با کاهش وزن** هستند.

مثال: *خانمی ۳۳ ساله با طپش قلب و تعریق زیاد و کاهش وزن اخیر مراجعه کرده ودر آزمایشات تیروئید TSH=0.1 و T4 بالا دارد. به علت گردن کوتاه و چاقی موفق به لمس تیروئید نشده‌ایم. معاینات چشمی طبیعی است و سابقه بیماری دیگری در خود و فامیل ندارد. قابل اعتمادترین روش تشخیص علت تیروتوکسیکوز در این بیمار کدام است؟*

الف) اسکن رادیونوکلئوتیروئید
ب) اندازه‌گیری Anti TPO
ج) سنجش TBII یا TSI (Ig محرک تیروئید)
د) سونوگرافی تیروئید

جواب: ج

مثال: *در بیماری با تظاهرات بالینی مشابه تیروتوکسیکوز، کدام مورد زیر کمتر جزء تشخیص‌های افتراقی قرار می‌گیرد؟*

الف) بدخیمی همراه با کاهش وزن *ب) اختلال Panic*
ج) فئوکروموسایتوم *د) توبرکلوز*

جواب: د

سیر بالینی گریوز:

تظاهرات بالینی گریوز، **بدون درمان معمولا وخیم‌تر** می‌شود. بعضی از بیماران مبتلا به نوع خفیف گریوز، به صورت خودبخودی بهبود پیدا کرده و مجددا دچار عود بیماری می‌شوند. به ندرت ممکن است بیمار بین حالات هیپو و هیپرتیروئیدی در نوسان باشد (علت آن، تغییرات فعالیت عملکردی آنتی‌بادی‌های TSH-R است).

توجه: سیر بالینی افتالموپاتی از سیر بیماری تیروئید تبعیت نمی‌کند. افتالموپاتی غالبا در ۳ تا ۶ ماه اول پیشرفت کرده و بدتر می‌شود و سپس در ۱۲ تا ۱۸ ماه بعدی به صورت یکنواختی ادامه می‌یابد. افتالموپاتی نهایتا خودبخود بهبود می‌یابد. (به ویژه تغییرات بافت نرم آن برطرف می‌شوند). با این حال افتالموپاتی در حدود ۵٪ از **بیماران سیر برق‌آسایی** دارد و نیازمند مداخلات درمانی است. در مراحل انتهایی بیماری به علت فیبروز عضلات خارجی کره چشم ممکن است دیپلوپی (دوبینی) بروز نماید.

نکته: درمان هیپرتیروئیدی **با ید رادیواکتیو**، سبب وخیم‌تر شدن درگیری چشمی در درصد کمی از بیماران (به ویژه سیگاری‌ها) می‌شود ولی مصرف داروهای ضد تیروئیدی یا جراحی هیچ‌گونه اثر سوئی بر سیر بالینی افتالموپاتی ندارند.

درمان گریوز

۳ روش **اصلی** درمان عبارتند از :

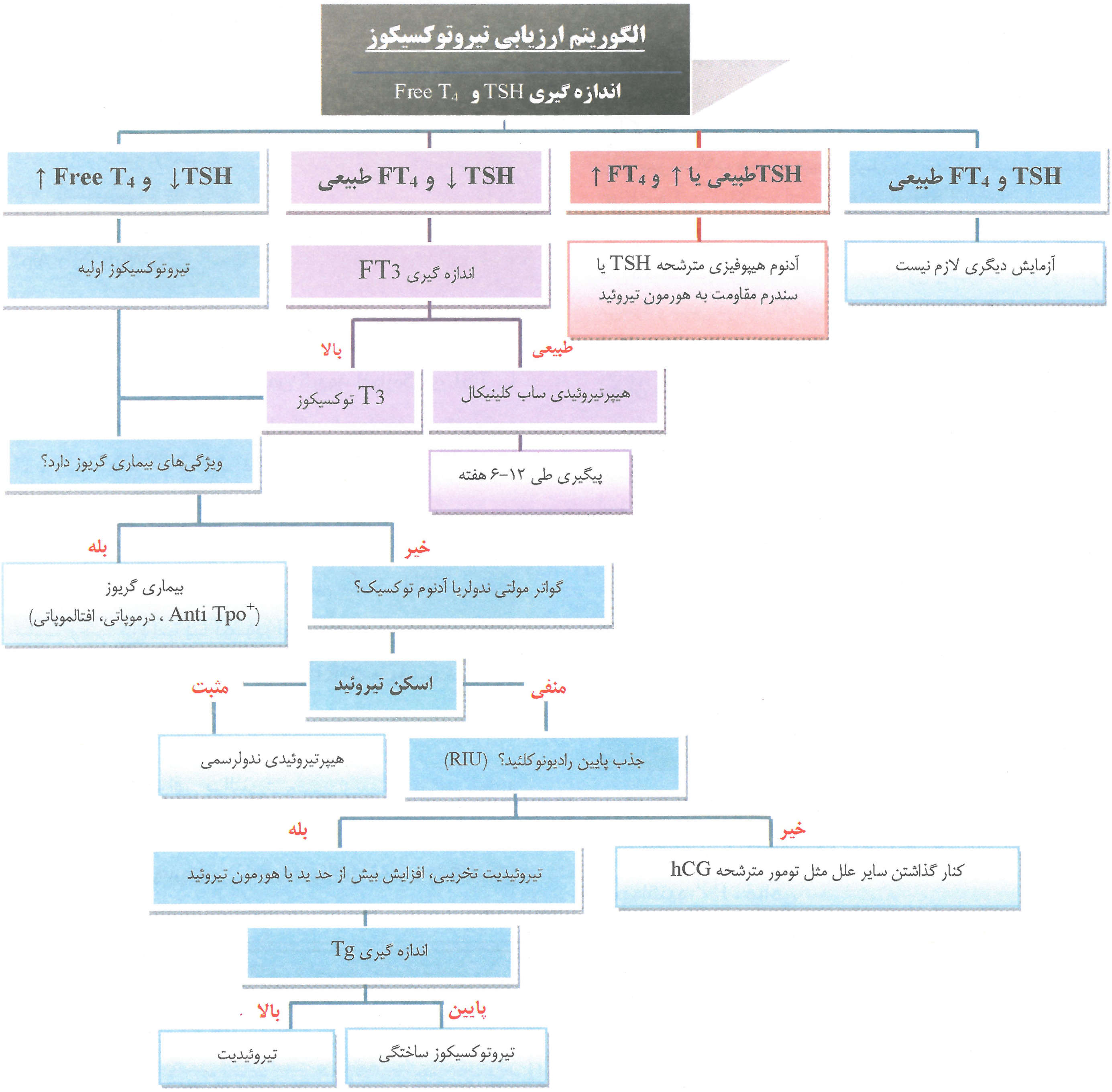
دارو درمانی (و یوتیروئید کردن بیمار)، استفاده از ید رادیواکتیو I^{131}، جراحی

قانون کلی: بیماران نیازمند جراحی یا ید رادیواکتیو، قبل از اقدام اصلی باید با دارو یوتیروئید شوند.

A) دارو درمانی:

کاربی‌مازول و متی مازول و PTU (پروپیل تیویوراسیل) که از ترکیبات تیونامید هستند، همگی از جذب ید جلوگیری و TPO را مهار میکنند و سطح Anti TPO Ab را با دلیلی نامشخص کاهش می دهند. **ولی فقط PTU، تبدیل محیطی T_4 به T_3 را کم می کند**. بدلیل نیمه عمر کوتاه PTU (۹۰دقیقه) و عوارض کبدی زیاد آن تنها سه اندیکاسیون برای استفاده از این دارو رایج است:

۱- سه ماهه اول بارداری
۲- طوفان تیروئیدی
۳- بندرت اگر متی‌مازول قابل تحمل نباشد و اگر قرار شد PTU استفاده شود باید تست‌های کبدی مرتبا چک شود.


الگوریتم ارزیابی تیروتوکسیکوز
اندازه گیری TSH و Free T_4
TSH و FT_4 طبیعی
آزمایش دیگری لازم نیست
TSHطبیعی یا ↑ و FT_4 ↑
آدنوم هیپوفیزی مترشحه TSH یا
سندرم مقاومت به هورمون تیروئید
↓ TSH و FT_4 طبیعی
اندازه گیری FT3
طبیعی
هیپرتیروئیدی ساب کلینیکال
پیگیری طی ۱۲-۶ هفته
بالا
T3 توکسیکوز
↓TSH و Free T_4 ↑
تیروتوکسیکوز اولیه
ویژگی‌های بیماری گریوز دارد؟
بله
بیماری گریوز
(Anti Tpo$^+$ ، درموپاتی، افتالموپاتی)
خیر
گواتر مولتی ندولریا آدنوم توکسیک؟
اسکن تیروئید
مثبت
هیپرتیروئیدی ندولرسمی
منفی
جذب پایین رادیونوکلئید؟ (RIU)
خیر
کنار گذاشتن سایر علل مثل تومور مترشحه hCG
بله
تیروئیدیت تخریبی، افزایش بیش از حد ید یا هورمون تیروئید
اندازه گیری Tg
پایین
تیروتوکسیکوز ساختگی
بالا
تیروئیدیت

نکته: PTU و متی مازول می‌توانند سطح اتو آنتی‌بادی را نیز کم کنند.

یک راه تجویز این داروها، **روش Titration** است. این روش بدین صورت است که ابتدا متی مازول یا کاربی‌مازول را با دوز بالا (mg ۲۰-۱۰ هر ۱۲-۸ ساعت) به بیمار می دهیم و پس از رسیدن بیمار به حالت یوتیروئید می‌توان آنها را به صورت یکبار در روز تجویز کرد.

PTU دارای نیمه عمر بسیار کوتاهتر از متی‌مازول است (حدود ۹۰ دقیقه) است و دوز آن اغلب بصورت 100-200mg هر ۸-۶ ساعت است که این دوزهای منقسم معمولا در تمام طول درمان ادامه پیدا می‌کنند.

نکته: در مناطقی که میزان مصرف ید کم است، معمولا تجویز **دوزهای کمتری** از داروها مورد نیاز است.

با بهبود تیروتوکسیکوز به تدریج می‌توان دوز اولیه داروهای ضد تیروئید را کاهش داد.

یکی از معایب روش Titration ، افت ناگهانی T_4 و ایجاد علائم هیپوتیروئیدی در فرد است.

در روش دیگر مرسوم به **block-replacement** همزمان دوز بالای متی‌مازول + دوز پایین لووتیروکسین داده می شود.

این روش با مطالعات جدید رد شده به همین خاطر اغلب رژیم تیتراسیون ترجیح داده می‌شود.

توجه: **۶ تا ۴ هفته بعد از شروع درمان، باید تست‌های عملکرد تیروئید و تظاهرات بالینی بیمار را مجددا بررسی کرد** و دوز داروها را بر اساس سطح FT4 تنظیم کرد.

سایر درمان‌های دارویی: پروپرانولول یا آتنولول در مراحل اولیه و قبل از شروع درمان به منظور کنترل علائم آدرنرژیک مفید هستند. بتا بلوکرها همچنین در بیماران مبتلا به **فلج دوره‌ای** تیروتوکسیک تا زمان اصلاح شدن تیروتوکسیکوز مفید هستند.

ایجاد اثر ضد انعقادی با کومارین (وارفارین) در تمام بیماران مبتلا به AF ضروری است. در بیمار AF که نیاز به دیژیتالیزاسیون دارد، باید دوز Dig را کمی افزایش دهیم چون متابولیسم Digoxine در کبد در بیمار هیپرتیروئیدی افزایش می‌یابد. ولی برعکس دوز وارفارین مورد نیاز کم می‌شود.

پیگیری پاسخ به درمان:

اکثر بیماران **تا ۸-۶ هفته** پس از شروع درمان، به حالت یوتیروئید نمی‌رسند. حداکثر پاسخ به درمان برای **رژیم تیتراسیون، طی ۱۸-۱۲** ماه و برای رژیم بلوک- جایگزینی، طی ۶ ماه ظاهر می‌شود. به دلایل نامعلوم سرعت بهبودی در مناطق مختلف جغرافیایی متغیر است.

نکته مهم: پس از بهبودی می‌توان با سنجش میزان TRAb (TSI) موجود در خون از موفقیت‌آمیز بودن درمان اطمینان حاصل کرد، اما معمولا به دلیل گران بودن این روش، کمتر از آن استفاده می‌شود.

نکته مهم : **معیار ارزیابی کفایت درمان و پاسخ به درمان در هیپرتیروئیدی، چک Free T_4 است** (در حالی که در هیپوتیروئیدی معیار TSH است). زیرا در هیپرتیروئیدی مدت زیادی طول می‌کشد تا TSH به حالت عادی برگردد (به علت آتروفی نورون های مترشحه آن). بعد از گذشت چند ماه، در هیپرتیروئیدی نیز می توان برای پیگیری فقط سطح TSH را اندازه گیری کرد.

درمان مدیکال ارجح در حاملگی، PTU با دوز حداقل و به روش تیتراسیون (و نه روش بلوک- جایگزینی) می‌باشد، چون میزان عبور آن از جفت کم است. همچنین کاربی‌مازول و متی‌مازول با موارد نادری از **آپلازی جلدی و آترزی کوان** در جنین همراه است.

در سه ماهه اول PTU باید تجویز شود و در بقیه بارداری متی‌مازول با حداقل دوز تا سطح FT4 مادر در بالاتر حد نرمال قرار داشته باشد و در دوران شیردهی و کودکان متی‌مازول بلامانع است.

در اکثر موارد می‌توان درمان را در سه ماهه آخر متوقف کرد، چون آنتی‌بادی‌های TSI در زمان بارداری تمایل به کاهش دارند از طرفی عبور این Abها، از جفت بندرت سبب **تیروتوکسیکوز جنینی یا نوزادی می‌شود.**

احتمال تیروتوکسیکوز جنینی در موارد زیر بالاست:

160/min<FHR ، کاهش رشد جنین و سطح TSI بالای مادر در سه ماهه سوم.

برای درمان جنین، داروهای ضد تیروئید مادر کافی است ولی باید تا ۳-۱ ماه پس از زایمان داروها ادامه یابند تا آنتی‌بادی‌ها از خون نوزاد حذف شوند. در دوران شیردهی بی‌خطر است.

نکته: در حالات زیر احتمال flare up علائم با کاهش دوز دارو بیشتر است:

۱- شدید بودن علائم بالینی در شروع بیماری
۲- بزرگ بودن تیروئید
۳- بیماران جوان
۴- مردان
۵- سیگاری‌ها

نکته: زنان دچار هایپرتیروئیدیسم خفیف هنگام حاملگی نیازی به دریافت دارو ندارند ولی باید با آزمایشات روتین follow up شوند.

عوارض دارو درمانی با ترکیبات تیونامید:

۱- عوارضی که نیاز به قطع دارو ندارند: شایعترین عوارض تیونامیدها شامل **راش، کهیر، تب و آرترالژی** (در کل شبیه به علائم بیماران EMC) (کلا در ۵-۱٪ موارد) هستند. برای کنترل این عوارض ۳-۲ روز دارو قطع شده، **آنتی هیستامین** برای راش و NSAID برای آرترالژی می دهیم و دوباره درمان را شروع میکنیم.

۲- عوارضی که نیازمند قطع دارو برای همیشه دارند:

- ✓ **هپاتیت (نیازی به بررسی منظم LFT نیست) خصوصا با PTU و کلستاز با متی‌مازول**
- ✓ **لوپوس دارویی**
- ✓ **آگرانولوسیتوز** (به صورت **تب و گلودرد، زخم دهان و نوتروپنی**) (در **کمتر از ۱٪ موارد**)

چون بین PTU و متی‌مازول Cross Reaction وجود دارد، **نمی توان در صورت ایجاد این عوارض یکی را به جای دیگری تجویز کرد.**

نکته: آگرانولوستیوز به PMN < ۱۰۰۰ گفته می شود، یک عارضه ایدیوسنکراتیک است (وابسته به دوز نیست). معمولاً در سال اول رخ می دهد و چک ماهیانه CBC برای **پیش بینی آن ارزشی ندارد.** علائم آن بصورت **تب و گلودرد** است. به محض بروز علایم بیمار **باید دارو را قطع کند** و با انجام CBC اگرانولوسیتوز رد شود. **اگر در CBC افت PMN داشت، AB میدهیم و به محض اینکه PMN>1000-1500 شد، عمل جراحی می کنیم.(شوارتز)**

نکته: از عوارض نادرتر داروهای ضدتیروئیدی می‌توان به فیستول تراکئوازوفاژیال، کوآن آترزی و کوتیس آپلازی اشاره کرد.

در هاریسون توصیه می شود بعد از قطع این داروها، دارویی از گروه دیگر مثلا پرکلرات پتاسیم یا لیتیم تجویز شود.

B) درمان گریوز با ید رادیواکتیو :

از ید ۱۳۱ استفاده می شود که تیروئید را تخریب میکند. اغلب در کسانی که **نمی توانند** دارو را به صورت صحیح مصرف کنند و یا نمی توانند جراحی را تحمل کنند (**افراد مسن**) کاربرد دارد و دوز آن ۱۵-۱۰ میلی کوری است.

علاوه بر آن که می توان ید را به عنوان درمان اولیه استفاده کرد، میتوان آن را در **موارد عود** (بعد از جراحی یا درمان با داروهای ضد تیروئید) نیز به کار گرفت.

نکته: بیمار حداقل باید یک ماه قبل از این درمان با تجویز داروهای ضد تیروئید، یوتیروئید شود. حداقل ۳-۲ روز قبل از تجویز ید رادیواکتیو، باید **متی‌مازول یا کاربی‌مازول** قطع شوند تا TPO فعال شده و تیروئید بتواند ید رادیواکتیو را جذب کند.

نکته مهم: قطع داروهای مصرفی برای گروهی از بیماران که ریسک بالایی برای وخامت ناشی از تیروتوکسیکوز دارند، می‌تواند خطر ساز باشد. بنابراین برای جلوگیری بعد از ۷-۳ روز دوباره درمان را شروع می‌کنیم.

همچنین تأثیر PTU در محافظت در برابر پرتوهای ید رادیواکتیو طولانی‌تر است و باید چند هفته قبل از تجویزِ ید رادیواکتیو، قطع شود و یا اینکه مقدار بیشتری از ید رادیواکتیو تجویز گردد.

نکته: تا ۳-۲ ماه بعد از درمان با یُد ممکن است **بیمار هایپرتیروئید** باقی بماند. در این صورت می‌توان از **بتا بلوکرها** یا آنتی‌تیروئیدها برای کنترل علائم استفاده کرد. اگر یک بار ید رادیواکتیو دادیم و علائم کنترل نشد، تا **۶ ماه بعد** به بیمار دارو می دهیم و **۶ ماه بعد می توانیم مجدداً به بیمار ید رادیواکتیو** بدهیم.

عوارض درمان با ید رادیواکتیو عبارتند از :

۱- **تیروتوکسیکوز مختصر** بعد از تجویز ید (شبیه طوفان تیروئیدی)

۲- **درد جلوی گردن** (تیروئیدیت اشعه‌ای): که ممکن است ۲-۱ هفته ادامه داشته باشد.

۳- **هیپوتیروئیدی در دراز مدت (مهمترین عارضه)**

۴- **تشدید افتالموپاتی** (بیمارانی که افتالموپاتی دارند باید طی درمان با ید رادیواکتیو، **پردنیزولون** دریافت کنند که با دوز 30mg/d شروع می‌شود و طی۸-۶ هفته به تدریج قطع می‌شود) درمان Diplopia ناشی از گریوز به صورت 100mg/d Selenium است.

نکته: پس از تجویز ید رادیواکتیو، **احتمال درمان ناکامل و عود زودرس** در مردان و بیماران کمتر از ۴۰ سال شایعتر است. بسیاری از پزشکان ترجیح می‌دهند که بافت تیروئید را بصورت کامل تخریب کنند و سپس از درمان جایگزین لووتیروکسین استفاده نمایند. علت این امر این است که اکثر بیمارانی که با یُد رادیواکتیو درمان می‌شوند، در نهایت طی مدت ۵ تا ۱۰ سال دچار **هیپوتیروئیدی** می‌شوند.

موارد منع مصرف ید رادیواکتیو عبارتند از :

۱- **زنان حامله**

۲- **زنان شیرده**

۳- **کودکان** (اما شواهد جدید حاکی از آنند که می‌توان با اطمینان ید رادیواکتیو را به **کودکان بزرگتر** تجویز نمود)

۴- دو مورد ۱ و ۲ مطلق هستند

نکته : در فاصله ۶ ماه بعد از دریافت ید رادیواکتیو **نباید** بارداری رخ دهد. (در کتاب شوارتز گفته تا یکسال نباید باردار شود)

نکته: بیمار باید از تماس طولانی مدت با زنان باردار و کودکان تا ۷-۵ روز پس از دریافت ید رادیواکتیو پرهیز کند. (دفع مواد رادیواکتیو از راه پوست و ادرار)

پیگیری: بعد از این درمان، باید **سالیانه** TFT چک شود. زیرا هیپوتیروئیدی ۱۰-۵ سال بعد از درمان با یُد رادیواکتیو شایع است . احتمال سرطان تیروئید بعد از درمان خیلی نادر است.

C)درمان جراحی در گریوز :

بصورت Subtotal Thyroidectomy یا Near-Total انجام می شود و قبل از جراحی باید تیروئید کم عروق شود و از داروهای ضد تیروئیدولوگول استفاده می‌شود.

از درمان جراحی در موارد زیر استفاده می‌شود:

۱- در بیماران جوانی که گواتر بزرگ دارند (از نظر زیبایی)

۲- کسانی که بعد از دادن دارو دچار عود شده اند

۳- آنهایی که دارو را تحمل نمیکنند

نکته: بهترین روش درمان هیپرتیروئیدی در دوران شیردهی و دوران کودکی، استفاده از **دارو** است.



تیروئیدیت ها

علل تیروئیدیت بر اساس نحوه‌ی شروع و مدت بیماری تقسیم‌بندی می‌شوند:

۱) تیروئیدیت حاد

عفونت باکتریال: به ویژه استافیلوکوک، استرپتوکوک و انتروباکتر

عفونت قارچی: آسپرژیلوس، کاندیدا، کوکسیدیوئیدها، هیستوپلاسما، و پنوموسیستیس

تیروئیدیت اشعه‌ای **پس از درمان با I^{131}**

آمیودارون (مهم) (همچنین ممکن است تحت حاد یا مزمن باشد)

۲) تیروئیدیت تحت حاد

تیروئیدیت ویروسی (یا گرانولوماتوز)

تیروئیدیت خاموش (از جمله **تیروئیدیت پس از حاملگی**)

عفونت مایکوباکتریایی

۳) تیروئیدیت مزمن

خود ایمنی: تیروئیدیت کانونی، تیروئیدیت هاشیموتو، تیروئیدیت آتروفیک

تیروئیدیت ریدل

تیروئیدیت انگلی: اکینوکوکوز، استرونژیلوئیدیاز، سیستی سرکوز

تروماتیک: متعاقب لمس تیروئید

۱) تیروئیدیت حاد

تیروئیدیت حاد، یک **آبسه** یا **سلولیت** یا عفونت چرکی حاد تیروئید است.

اتیولوژی: شایعترین علت آن در اطفال و بالغین جوان، وجود **سینوس پیریفورم** است (باقیماندهٔ بن بست حلقی چهارم) که اغلب در سمت چپ است.

دژنرسانس بدخیمی و گواتر طول کشیده، زمینه ساز آن در افراد مسن می‌باشد. عامل آن اغلب **باکتریال** است (پنوموکوک، هموفیلوس، استافیلوکوک) و بیمار با علائم سپسیس مراجعه می کند.

ممکن است در افراد مبتلا به نقص ایمنی، تیروئیدیت مایکوباکتریایی، قارچی یا پنوموسیستیسی رخ دهد.

نکته: رادیاسیون، درمان با بتا **اینترفرون** و **آمیوداورون** هم می‌توانند از علل آن باشند.

علائم بالینی آن عبارتند از: تب بالا، درد و تندرنس جلوی گردن تیرکشنده به گوش، **تورم یک طرفه تیروئید و دیسفاژی** و اریتم روی غده.

علائم آزمایشگاهی شامل: ESR ↑ و **لکوسیتوز و افزایش** IL-6 ((+) CRP) است.

نکته مهم: TFT نرمال (به دلیل التهاب بافت زمینه‌ای اطراف فولیکول‌ها و عدم درگیری خود فولیکول‌ها TFT نرمال است) و اسکن تیروئیدِ نرمال، از ویژگی های تیروئیدیت حاد است.

تشخیص: با کمک FNA ، نمونه گیری برای رنگ آمیزی و کشت صورت می گیرد .

تشخیص افتراقی‌های درد تیروئید عبارتند از:

۱- تیروئیدیت حاد
۲- تیروئیدیت تحت حاد (به ندرت تیروئیدیت مزمن)
۳- خونریزی به داخل کیست تیروئید
۴- بدخیمی (از جمله لنفوم)
۵- تیروئیدیت ناشی از آمیوداورون
۶- آمیلوئیدوز

شروع **ناگهانی و پر سروصدا** و تظاهرات دیگر تیروئیدیت حاد، تشخیصی هستند.

درمان: تجویزِ **آنتی بیوتیک** مناسب است. اگر در CT یا سونو آبسه داشتیم، تخلیه جراحی لازم است.

در کل تمام آبسه‌های بدن باید تخلیه شوند به غیر از آبسه ریه (چون خودبخود باز شده و با خلط بیرون می‌ریزد)

۲) تیروئیدیت تحت حاد

(ویرال یا دکوئروان de Quervain یا گرانولوماتوز) یا Gaint Cell

علت آن عفونت های **ویروسی** (کوکساکی، آنفلوانزا، آدنوویروس و...) است و در آن بافت تیروئید **تخریب** می گردد. این بیماران اغلب سابقه سرماخوردگی قبلی دارند.

تیروئیدیت تحت حاد غالبا تشخیص داده نمی‌شود چون نشانه‌های آن شبیه نشانه‌های فارنژیت هستند. حداکثر بروز آن بین ۳۰-۵۰ سالگی است و در زنان ۳ برابر شایعتر از مردان است. در درصد کمی از بیماران ممکن تیروئیدیت تحت حاد در طی یک دوره‌ی طولانی مدت چند ماهه، یک یا چند بار عود کند.

علائم بالینی آن عبارتند از : درد جلوی گردن، تندرنس تیروئید، تب و دیسفاژی. در معاینه ممکن است یک گواتر کوچک به شدت حساس و دردناک لمس شود.

علائم آزمایشگاهی شامل: ESR ↑، **IL-6** ↑ و تغییرات تست های تیروئیدی است.

یافته‌ی پاتولوژی: التهاب و تجمع سلولهای gaint در فولیکول‌های تیروئید که به سمت تشکیل گرانولوم و تخریب فولیکول ها پیش می‌رود ولی سرانجام تیروئید به حالت طبیعی برمی‌گردد.

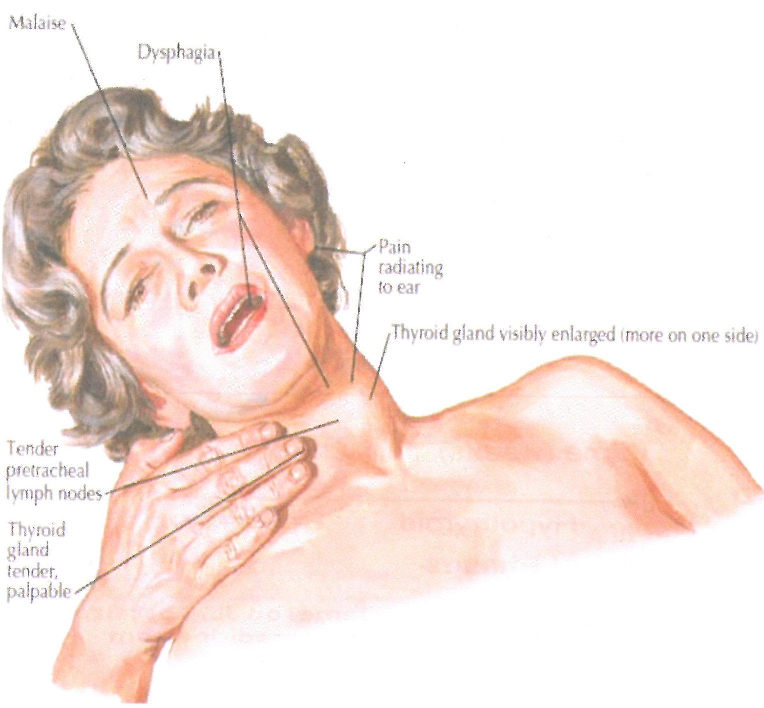
در موارد مشکوک خصوصا یکطرفه می‌توان FNA انجام داد.

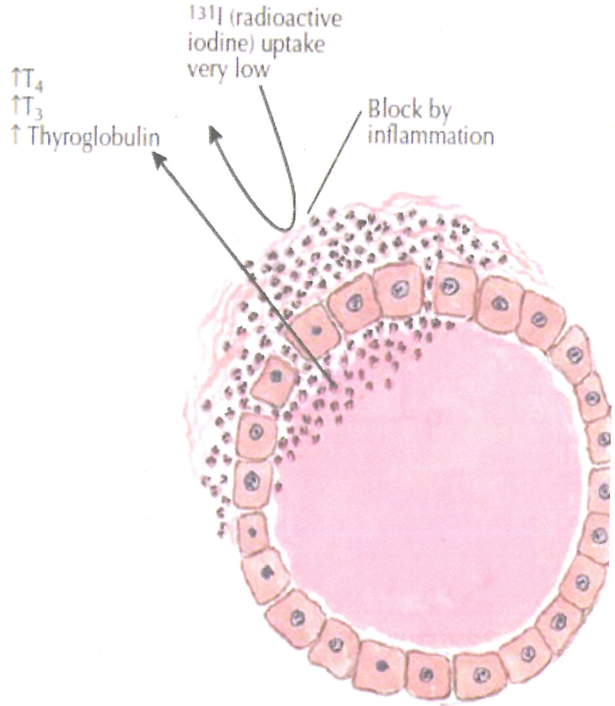
◆ تفاوت مهم تیروئیدیت تحت حاد با تیروئیدیت حاد :

در تیروئیدیت تحت حاد از نظر TFT ۳ مرحله داریم :

۱- مرحله تخریب تیروئید (تیروتوکسیکوز) : در این مرحله ↑ IL-6، ↑ESR ، ↓TSH ، ↑ T_4، ↓RIU، ↑Tg، ↑ T_3 و ↑CRP است.

ویژگی این مرحله **افزایش** T4 , T3 (افزایش بیشتر و نامتناسب T4 نسبت به T3)، کاهش TSH و RIU است.





اگر شک تشخیصی وجود داشت می‌توان FNA کرد که به افتراق موارد یکطرفه از خونریزی داخل کیست یا نئوپلاسم کمک می‌کند.

نکته: شایعترین علامت در این مرحله **تاکیکاردی** است.

۲-مرحله هیپوتیروئیدی : ۶ هفته بعد از مرحله اول است که بافت تیروئید تخریب شده و هورمون نداریم. در این مرحله $T_3\downarrow$، $TSH\uparrow$ free T_4 , ، داریم و ESR کمتر می‌شود ولی هنوز ESR بالاتر از طبیعی است و میزان جذب ید طبیعی گشته و یا حتی به علت افزایش TSH افزایش می‌یابد. در این مرحله RIU ممکن است پائین، نرمال یا افزایش یافته است.

۳- مرحله یوتیروئیدی : ۶ هفته بعد از هیپوتیروئیدی رخ می دهد و بافت ترمیم شده است. در این مرحله RIU ، IL6 ، ESR ، TSH و T_4 نرمال است.

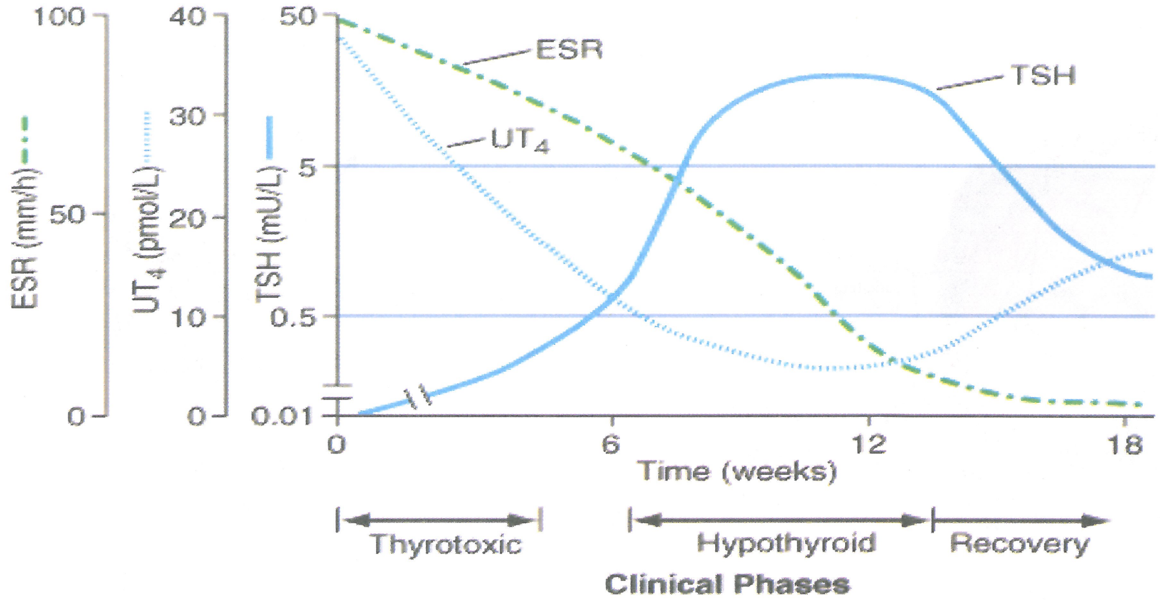
نکته : هنگامی بیمار بهبود یافته تلقی می گردد که RIU نرمال باشد . (حتما به نمودار زیر توجه کنید)

◆ درمان تیروئیدیت تحت حاد (مهم):

۱- در مرحله تیروتوکسیکوز، متی مازول یا PTU فایده ندارد. چون با تخریب بافت تیروئید هورمون‌ها آزاد شده‌اند و دیگر تیروئید ید جذب نمی‌کند و هورمون نمی‌سازد. **در این مرحله از ایندرال برای کنترل تاکیکاردی استفاده می‌شود.**

دوزهای نسبتا زیاد آسپرین (600mg هر ۶-۴ ساعت) یا NSAID جهت درمان و کنترل نشانه‌ها اغلب کافی هستند. **اگر پاسخ نداد یا نشانه‌های موضعی و سیستمیک شدیدی** وجود داشت، از **پردنیزون** (۴۰-۱۵ mg روزانه) استفاده می‌شود.

۲- در مرحله هیپوتیروئیدی، لووتیروکسین را تا حدی تجویز می کنیم که **TSH ساپرس نشود** (50-100μg/d)، چون برای ساخت سلول های فولیکولر، TSH ضروری است و فقط در حدی تجویز می کنیم که TSH در بالاترین حد نرمال قرار گیرد. **کورتون یا آسپرین** را نیز، به دلیل وجود التهاب ادامه می دهیم، ولی **بتابلوکر قطع** می‌شود.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: http://www.accessmedicine.com

نکته مهم: لووتیروکسین و کورتون را تا زمان طبیعی شدن RIU ادامه می دهیم.

گلوکوکورتیکوئیدها طی ۸-۶ هفته با توجه به بهبود نشانه‌ها و کاهش IL2 یا ESR کاهش داده می‌شوند، **در صورت عود، درمان را مجددا شروع کرده و قطع دارو آهسته‌تر صورت می‌گیرد.**

در این بیماران بهتر است قبل از قطع درمان میزان جذب ید رادیواکتیو (RIU) طبیعی گردد.

نکته: به ندرت (در ۱۵٪ موارد) در تیروئیدیت تحت حاد اگر زمینه **بیماری اتوایمیون** (+ Anti TPo باشد) وجود داشته باشد ممکن است بعد از چند سال، **هاشیموتو یا گریوز** ایجاد گردد و شروع این بیماری‌ها را تسریع کند.

نکته: TFT هر ۴-۲ هفته باید چک شود

۳) تیروئیدیت خاموش یا silent (تیروئیدیت پس از حاملگی):

اغلب ۳ تا ۶ ماه پس از ختم حاملگی رخ می دهد. معمولا **زمینه بیماری اتوایمیون** وجود دارد و با **حضور آنتی‌بادی‌های ضد TPO قبل از زایمان همراه است.** ممکن است در حاملگی‌های بعدی هم عود کند.

نکته: در زنانی که **دیابت نوع I** دارند، تیروئیدیت خاموش ۳ برابر شایعتر است.

تفاوت تیروئیدیت خاموش با تیروئیدیت حاد و تحت حاد عبارتند از :

۱- **تیروئید دردناک نیست.**

۲- **ESR و IL-6 نرمالند و لکوسیتوز وجود ندارد.**

۳- **Anti TPO Ab در اکثر موارد مثبت است.**

سیر بیماری: یک دوره کوتاه **هیپرتیروئیدی** دارد (۴-۲ هفته) سپس به تدریج به هیپوتیروئیدی تبدیل می گردد که ۴ تا ۱۲ هفته طول می‌کشد. درصدی از بیماران هیپوتیروئیدی دائمی می گیرند ولی اکثراً یوتیروئید می شوند.

نکته: مشابه تیروئیدیت تحت حاد، **جذب ید رادیواکتیو در ابتدای بیماری مهار شده است.**

درمان :

۱- در مرحله هیپرتیروئیدی: **پروپرانولول** است.

۲- در مرحله هیپوتیروئیدی: **لووتیروکسین** است و تا زمان نرمال شدن RIU ادامه داده می شود. (ولی حداکثر ۹-۶ ماه باید داد چون بهبودی در این بیماری قطعی است)

توجه: کورتون و NSAID نیاز ندارند. (برخلاف تیروئیدیت تحت حاد) پیگیری سالیانه بیمار پس از بهبودی لازم است چون درصدی از بیماران دچار هایپوتیروئیدی دائمی می‌شوند.

۴) تیروئیدیت ناشی از دارو

اینترفرون - آلفا که برای درمان هپاتیت B , C مزمن و بدخیمی‌ها به کار می‌رود، در ۵٪ بیماران منجر به تیروئیدیت بدون درد، هایپوتیروئیدی یا گریوز می‌شود به خصوص در زنانی که قبل از درمان Anti TPO مثبت دارند.

اینترلوکین-۲ هم می‌تواند سبب تیروئیدیت بدون درد شود.

۵) تیروئیدیت مزمن (Riedel)

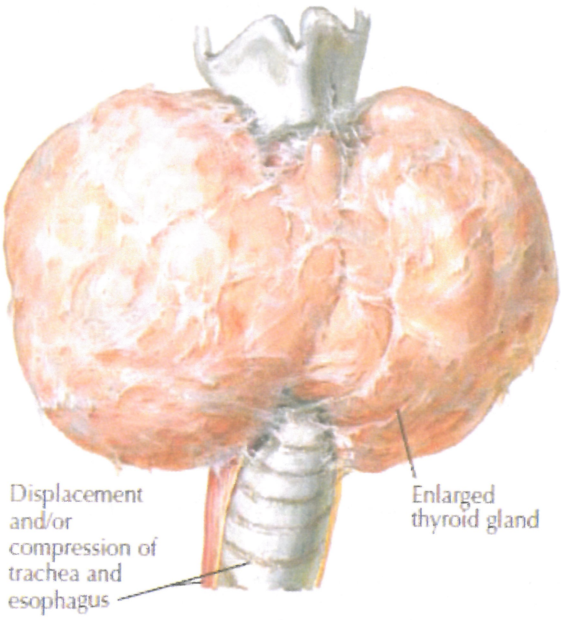
اغلب در خانم های با سن بالا شایع است. تیروئیدِ **بسیار سفت** دارند که ممکن است با سرطان اشتباه شود. می تواند دیسفاژی و دیس فونی به علت اثرات فشاری بر مری و نای ایجاد کند. در این بیماری TFT **نرمال** است. گواتر در اینها **بدون درد، سفت، غیرقرینه، Fixed و چسبیده** است.

اتیولوژی: علت آن مشخص نیست. بیشتر علل اتوایمیون مطرح است. ارتباط میان تیروئیدیت ریدل و فیبروز دیگر مناطق (خلف صفاق، مدیاستن، ریه و اربیت) وجود دارد.

تشخیص: Open Biopsy می کنیم. چون FNA کافی نیست **و ارزشی ندارد.** در پاتولوژی فیبروز متراکم ساختمان غده را به هم ریخته و ممکن است **به خارج از کپسول** تیروئید گسترش یابد.

درمان: جراحی (**ایسمکتومی**) است. تا زمانی که بیمار جراحی شود، می توان **تاموکسیفن** تجویز کرد تا ورم و التهاب کمتر شود.

Riedel thyroiditis



Sick Euthyroid syndrom (SES)

هر گونه ناخوشی حاد و شدید می‌تواند اختلالاتی در TFT ایجاد کند بدون اینکه بیماری زمینه‌ای تیروئیدی وجود داشته باشد.

نکته بسیار مهم در سؤالات مطرح شده در این بخش این است که **حتماً ذکر می شود بیمار شدیداً بد حال و بستری در بیمارستان است.** (MI، Sepsis ، آدیسون، TB، پانکراتیت، کله سیستیت حاد، ...) پس در مراجعات سرپایی نباید به فکر این اختلال بود. در این سندرم، تست های تیروئیدی دچار اختلال می گردند. علت این اختلال **بالابودنِ سطح سایتوکاینهای التهابی مثل IL-6** است.

انواع SES :

۱) low T_3 Syndrome :

شایع ترین حالت SES است و در این حالت تست ها به صورت زیر است :

$\downarrow$ Free T_3 , $\downarrow T_3$ ، T_4 نرمال ، TSH نرمال ، $\uparrow rT_3$

(Reverse T_3 عملکرد بیولوژیک ندارد.)

علت این اختلال، افزایش متابولیسم بدن در ناخوشی ها (مثل سرطان) است که بر اثر آن، تغییراتی در متابولیسم هورمون های تیروئید ایجاد می شود و T_4 به جای تبدیل به T_3 که یک فرم فعال است، به rT_3 که فرم غیر فعال است تبدیل می گردد.

علیرغم این واقعیت علت اصلی افزایش rT3 ، در واقع کاهش کلیرانس آن است.

نکته: میزان کاهش T_3 با شدت بیماری ارتباط مستقیم دارد. علتِ افتِ T_3 ، سازش با شرایط و کم کردنِ متابولیسم بیمار است. این حالت در گرسنگی شدید هم دیده می‌شود

نکته: اقدام درمانی نیازی نیست.

۲) low T_4 Syndrome:

این حالت در **اختلالات متابولیکِ بسیار شدید** رخ می دهد و از نوع قبل بدتر است. در ناخوشی‌های شدید با بدتر شدن حال عمومی ، **اتصال T_4 نیز مختل** میشود پس :

$T_3\downarrow$ $T_4\downarrow$ و TSH متغیر (۲۰ – ۰/۱) است.

فاکتور مهمی که نقش کلیدی در سقوط T4 دارد، تغییر میزان اتصال آن به TBG است. پس علل کاهش T4:

۱- افزایش تبدیل T4 به T3
۲- کاهش تولید TBG
۳- کاهش اتصال T4 به TBG.
۴- مقدار TSH می‌توان از زیر ۰/۱ در بیماران تحت درمان با کورتون و دوپامین تا ۲۰ در بیماران تحت درمان متغیر باشد.

> ***مثال:* در بیماری با نتایج آزمایشگاهی زیر:**
> T_3=110(160-210), T_4=2(4.5-9), TSH=15(0.5-4.6)
> **تشخیص چیست؟**
> ***پاسخ:* اگر شرح حال بیمار را نداشته باشیم به هیپوتیروئیدی اولیه شک می‌کنیم. حال اگر همین بیمار دچار Sepsis یا انسفالوپاتی کبدی باشد و در ICU بستری باشد، تشخیص SES است. یعنی تشخیص SES به صورت احتمالی و بر اساس نمای بالینی و تغییرات آزمایشگاهی مطرح می‌شود و فقط با برطرف شدن اختلالات آزمایشگاهی پس از بهبود بالینی، می‌توان آن را بطور قطعی تشخیص داد.**

پس بهتر است در بیماران بدحال، بدون علت TFT چک نشود چون گمراه کننده است، مگر شرایط خاص مثل هیپوترمی غیر قابل توجیه.

توجه : درمان SES ، درمان **بیماری زمینه ای** است نه لووتیروکسین.

در کل تشخیص SES مشکل است و بر اساس شرایط فعلی بیمار و در صورت امکان مراجعه به آزمایشات تیروئیدی قبلی می‌توان به وجود آن پی برد. در ناخوشی‌های مختلف امکان تغییرات TFT فرق می کند که چند نمونه ذکر می‌شود:

- **در بیماری‌های حاد کبدی:** ابتدا بدلیل آزاد شدن TBG مقدار توتال T4 , T3 ولی نه فرم آزاد آنها زیاد می‌شود ولی با پیشرفت به طرف نارسائی کبد مقادیر آنها نرمال یا کم می‌شود.
- **در اختلالات روانپزشکی حاد:** گاهی سطح توتال T4 بالا است ولی مقدار FT4 و T3 نرمال می‌شوند.
- در مراحل **اولیه HIV** سطح توتال T3 و T4 بالا می‌رود و با پیشرفت بیماری بطرف AID3 مقدار T3 کم می شود ولی TSH نرمال است.
- در نارسائی کلیه T3 کم می‌شود ولی rT3 نرمال است چون در این شرایط جذب rT3 در کبد زیاد می‌شود.

اثرات آمیودارون بر تیروئید

آمیودارون یک داروی آنتی آریتمی کلاس III است. ۳۹٪ وزن این دارو را ید تشکیل می دهد. مصرف آمیودارون تا ۴۰ برابر سطح ید ادرار و پلاسما را بالا می‌برد و حتی تا ۶ ماه پس از قطع دارو چون در چربی ذخیره می‌شود مقدار ید همچنان بالا باقی می‌ماند. با تجویز آمیودارون به مدت طولانی، بر اساس میزان یُد در منطقه، ۲ حالت رخ می دهد:

۱- در مناطقی که ید زیاد است:

در شروع درمان با آمیودارون، **افت گذرای T4** دیده می‌شود (به علت اثر مهاری ید بر روی آزادسازی T4) .

پس از مدت کوتاهی تیروئید از این اثر مهاری رها می‌شود و ممکن است بدون اینکه فرد علائم بالینی داشته باشد تغییرات زیر در TFT وی دیده شود:

TT4 بالا، T3 پایین، افزایش rT3 ، افزایش گذرای TSH تا ۲۰ و پس از گذشت ۳-۱ ماه آزمایشات نرمال می‌شوند یعنی یافته‌های آزمایشگاهی شبیه مرحله اول SES می‌شود.

> به علت پدیده ولف-چایکوف در ۱۳٪ موارد **هیپوتیروئیدی** رخ می دهد. این حالت در خانم ها و افرادی که Anti TPO Ab مثبت دارند، بیشتر است. درمان هایپوتیروئیدی ناشی از آمیودارون تجویز **لووتیروکسین** به طور **همزمان با آمیودارون** است.

۲– در مناطق با کمبود ید:

به علت پدیدهٔ Jod- Basedow در بیمار **هیپرتیروئیدی** دیده میشود (amiodarone induced thyrotoxicosis) که به صورت های زیر بروز می کند:

a. **تیروتوکسیکوز ناشی از آمیودارون تیپ I:** در بیماری که زمینه بیماری تیروئید دارد مثل زمینه گریوز یا گواتر ندولار ($Anti\ TPO\ Ab^{+}$)، RIU نرمال یا ↑ می یابد، چون جذب قوی داریم مثل بیماری گریوز پس:

$\uparrow T_3$ ، $\uparrow T_4$, $\downarrow TSH$, **RIU بالا یا طبیعی** است.

جریان خون تیروئید در این تیپ، افزایش دارد(در سونو داپلر ، تیروئید پرعروق است).

درمان این نوع اختلال مشکل است. چون آمیودارون تا ۶ ماه در داخل بافت تیروئید باقی می ماند و قطع آمیودارون و دادن PTU حتی با دوز بالا فایده زیادی ندارد.

✪ **توجه:** تجویز دارو **پتاسیم پرکلرات** برای کاهش محتوای ید در تیروئید می‌تواند به سرعت سطح هورمون‌های تیروئید را پایین بیاورد.

b. **تیروتوکسیکوز ناشی از آمیودارونِ تیپ II:** در بیماری که زمینه بیماری تیروئید ندارد (سابقه فامیلی ندارد / $Anti\ TPO\ Ab^{-}$) **تخریب تیروئید ثانویه به التهاب** خواهیم داشت (مثل تیروئیدیتِ تحت حاد) پس:

↑ESR ، $\uparrow T_3$, $\uparrow T_4$, $\downarrow TSH$, **RIU پایین** است.

ATI تیپ ۲ می‌توان از مواد حاجب خوراکی مثل سدیم ایپورات یا سدیم تیروپاندات که تبدیل T4 به T3 و جذب هورمون توسط بافت‌ها را بسرعت کم می‌کنند استفاده کرد و استفاده از استروئید تا حدی کمی موثر است و لیتیوم هم که از آزاد شدن هورمون‌ها توسط تیروئید جلوگیری می‌کند تا حدی مفید است.

> **نکته:** تیروئیدکتومی near total به سرعت سطح هورمون‌های تیروئید را کم می‌کند و احتمالا **موثرترین راه درمان طولانی مدت** برای تیروتوکسیکوز ناشی از آمیودارون می‌باشد.
>
> **بطور خلاصه:** اگر بیماری به علت آریتمی قلبی تحت درمان با آمیودارون است ممکن است حالات زیر مشاهده گردد :
>
> ○ **هیپوتیروئیدی با ↓ RIU :** که با لووتیروکسین درمان می شود. نیازی به قطع آمیودارون نمی‌باشد.
>
> ○ **هیپرتیروئیدی با ↑ RIU :** (قطع آمیودارون به تنهایی در این نوع کافی نیست) که با لیتیم ، پرکلرات پتاسیم یا جراحی درمان می شود.
>
> ○ **هیپرتیروئیدی با ↓ RIU :** که با استروئید درمان می شود. **آمیودارون قطع می‌شود.**

عملکرد تیروئید در حاملگی

پنج فاکتور باعث تغییر فانکشن تیروئید در حاملگی می‌شوند:

۱– افزایش گذرای hCG در طی سه ماهه اول، که سبب تحریک TSH-R می‌شود.

۲– افزایش TBG در اثر استروژن طی سه ماهه اول (که در تمام طول حاملگی باقی می‌ماند)

۳– تغییرات دستگاه ایمنی، که منجر به شروع، تشدید یا بهبود بیماری زمینه‌ای اتوایمیون تیروئید می‌شوند

۴– افزایش متابولیسم هورمون‌های تیروئید توسط جفت

۵– افزایش دفع ادراری ید

> **نکته:** زن‌هایی که میزان ید دریافتی آنها ناچیز است (**کمتر از 50μg/d**) در معرض بیشترین خطر برای ابتلا به گواتر در طی حاملگی هستند.

افزایش سطح hCG گردش خون در سه ماهه اول حاملگی سبب افت TSH می‌شود. تغییراتی که hCG در این حالت در عملکرد تیروئید ایجاد می‌کند سبب بروز **هیپرتیروئیدی گذرای حاملگی** و یا استفراغ بیش از حد حاملگی (**Hyperemesis gravidarum**) می‌شود؛ مصرف داروهای ضد تیروئید در این حالت لازم نیست و معمولا جایگزینی مایعات وریدی تا برطرف شدن آن کفایت می‌کند.

نکته: **میزان نیاز به هورمون‌های تیروئید در طی حاملگی به میزان ۵۰-۲۵ μg/d افزایش می‌یابد (حداقل ۵۰٪).**

گواتر

گواتر به معنی بزرگی غده تیروئید است. (طبق تعریف اندازه لوب یک طرف **بزرگتر از انگشت شست معاینه شونده** باشد).

۱- گواتر ساده (گواتر منتشر غیرتوکسیک): یا کلوئیدی

تعریف: به بزرگی **منتشر تیروئید بیشتر از 30cc** در **سونوگرافی بدون وجود ندول و هیپوتیروئیدی، گواتر ساده** می‌گوئیم.

شایع ترین علتِ بزرگی تیروئید است و در مناطق کمبود ید (کوهستانی) دیده می شود. تیروئید به صورت **یکنواخت** بزرگ میشود و نرم است.

بیمار یوتیروئید است و **در سمع روی تیروئید بروئی ندارد.**

هرگاه درمنطقه ای **حداقل ٪۵ افراد** دچار گواتر ساده باشند، آن منطقه برای **گواتر ساده، آندمیک** محسوب می شود.

علت بزرگ شدن تیروئید ، جبران غده برای تولید هورمون کافی و حساس شدن بافت تیروئید به TSH است. مصرف برخی مواد غذایی یا سبزیجات مانند کلم و ریشه‌ی کاساوا (که حاوی تیوسیانات است)، جذب ید را از دستگاه گوارش کاهش می دهند.

◆ یافته‌های بالینی گواتر ساده:

اکثر گواترهای ساده **بدون علامتند.** اگر خونریزی خودبه خود به داخل یک کیست ایجاد شود ممکن است **درد و تورم موضعی** پیدا شود.

گاه علائم فشاری ایجاد می گردد و اگر **تیروئید رترواسترنال** باشد، **نشانه Pemberton** ایجاد می گردد. (بر افروختگی صورت و برجستگی وریدهای گردنی و دیس فونی هنگام بالا بردن دست به علت فشار بر SVC).



Large diffuse goiter

◆ یافته‌های آزمایشگاهی گواتر ساده:

مقدار ید ادرار این افراد کمتر از 10µg/dL است.

در **TFT:** T4 **نرمال یا کمی کاهش یافته** ، T3 **نرمال**، TSH **نرمال** و در صورتِ انجام RIU ، **جذب بالاتر است** ولی نیاز به انجام آن نمی باشد. **(علت کاهش** T_4 این است که تیروئید به علت کمبود ید با هدف صرفه جویی بیشتر T_3 می سازد. تبدیل محیطی T_4 به T_3 زیاد است) .

در اسکن، تیروئید جذب ید یکنواخت دارد و فاقد ندول است.

نکته مهم: بخصوص در افراد مسن اگر سطح FT4 و FT3 نرمال باشند ولی TSH پایین باشد حتما باید تیروتوکسیکوز ساب کلینیکال را رد کرده و در افراد مسن حتما درمان توصیه می‌شود.

درمان جایگزینی با ید بر اساس مدت زمان کمبود ید و مقدار فیبروز موجود در بافت تیروئید به درجات مختلفی سبب کوچک شدن گواتر می‌شود. جراحی بندرت لازم می‌شود.

۳-۶ ماه بعد از درمان بیشترین کاهش سایز رخ می دهد و بعد از این مدت کاهش اندازه تیروئید نادر است، چون احتمالاً تیروئید فیبروتیک شده است. در این صورت اگر مشکل زیبایی داشت، عمل جراحی می کنیم.

جراحی معمولا توتال یا ساب توتال تیروئدکتومی است و پس از جراحی باید از لووتیروکسین جهت پایین نگه داشتن TSH درحد پایین طبیعی. و جلوگیری از رشد مجدد گواتر استفاده کرد.

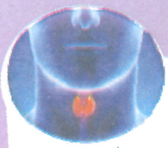
نکته: اگر به هر دلیلی نیاز به تجویز ماده حاجب یددار وجود داشته باشد، باید با کمترین دوز ممکن تجویز شود.

اندیکاسیون های جراحی گواتر ساده عبارتند از :

۱- علائم فشاری ، گواتر ساب استرنال و ایجاد انسداد

۲- مسائل زیبایی

نکته: اگر بیوپسی از بافت تیروئید دچار گواتر انجام شود فقط **هیپرپلازی فولیکولار** دیده می‌شود. اگر ارتشاح لنفوسیتی دیده شود نشانه ابتلای بیمار به هاشیموتو است. (در تیروئیدیت تحت حاد یا گرانولوماتوز نیز ممکن است ارتشاح لنفوسیتی دیده شود).



۲– گواتر مولتی ندولر (MNG)

۲ نوع است:

a) MNG غیر توکسیک : (non functional):

در زنان و در مناطق کمبود ید شایعتر است. با افزایش سن شیوعش افزایش می‌یابد. Nontoxic MNG در مناطق با ید مصرفی نرمال هم دیده می‌شود و عوامل متعدد مثل ژنتیکی، اتوایمیون و محیطی در ایجاد آن نقش دارند.

در این اختلال چند ناحیه فولیکولر، **هیپرپلاستیک** می گردد و بقیه تیروئید ساپرس می شود و بیمار علائم پرکاری یا کم کاری تیروئید را ندارد و **TFT نرمال** است. در معاینه فقط ندول لمس می‌شود. علت آن پاسخ بافت تیروئید به **فاکتورهای رشد و سایتوکاین** های موضعی است که به علت یک **واکنش التهابی** ایجاد گردیده است و فیبروز وسیع دیده می‌شود

اغلب بیماران خانم های مسنی هستند که **تیروئید بزرگ نرم و ندولر** دارند . **این اختلال زمینه ساز سرطان نیست. گاهی می تواند علائم فشاری ایجاد کند .**

نکته: بروز **درد ناگهانی** در MNG غالبا ناشی از **خونریزی به داخل یک ندول** است اما باید بدخیمی مهاجم نیز مد نظر باشد. گرفتگی و خشونت صدا که نشانه درگیری عصب راجعه حنجره است هم احتمال بدخیمی را مطرح می کند.

توجه: خطر بدخیمی در MNG مشابه ندول منفرد است با این حال در صورت **وجود یافته‌های زیر در MNG بیوپسی الزامی است:**

۱– **وجود یک یا چند ندول بزرگ بالای 1cm**

۲– **یافته‌های سونوگرافیک** حاکی از بدخیمی در ندول مثل **میکروکلسیفیکاسیون، کاهش اکو و ازدیاد عروق و لبه نامنظم**

درمان :

۱) چون علت بیماری پاسخ هیپرپلاستیک به یک التهاب است نه TSH، پس **لووتیروکسین به ندرت موثر است** و خطر تیروتوکسیکوز را به همراه دارد، **پس درمان انتخابی تجویز ید رادیواکتیو** است. **درمان جراحی** نیز همچنان درمان بسیار موثری است اما در افراد مسن با خطراتی همراه است.

۲) اگر علائم فشاری وجود داشت، درمان با **جراحی** صورت می گیرد.

در کل جراحی هنوز در درمان MNG بسیار موثر است ولی در افراد مسن می‌تواند خطرناک باشد.

نکته: در این بیماران نباید ماده حاجب و یا مواد دیگر حاوی ید بدهیم چون می تواند در اثر پدیده جاد– بازدو هایپرتیروئیدی ایجاد کند، ولی اگر لازم شد، باید با کمترین دوز تجویز گردد.

b) MNG توکسیک : (Functional):

پاتوژنز Toxic MNG مشابه MNG غیرتوکسیک است ولی برخلاف آن، **ندول با عملکرد خودکار در آن وجود دارد**، بنابراین بیمار علائم **هیپرتیروئیدی خفیف یا ساب کلینیکال** دارد پس: FT4 طبیعی یا کمی بالا، T3 بالا و TSH پائین است.

بیماران مبتلا معمولا زنان مسن هستند وممکن است با تاکی‌کاردی، تپش قلب، ریتم AF، عصبی بودن و کاهش وزن تظاهر یابند.

در اسکن تیروئید **جذب ناهمگون به صورت مناطق متعدد با افزایش جذب (HOT) و کاهش جذب دیده می شود.**

ممکن است جذب ید ۲۴ ساعته افزایش نیافته باشد.

نکته: در اینها T_3 **نسبت به** T_4 **بیشتر افزایش** می یابد. (به علت **افزایش تبدیل محیطی T4 به T3**) **این بیماران نیز نباید ماده حاجب دریافت کنند.**

درمان :

نکات مهم:

۱– در افراد مسن و یا در موارد کم امید به زندگی درمان انتخابی Toxic MNG داروهای ضد تیروئیدی است چون برخلاف گریوز بهبودی خودبخودی دیده نمی‌شود.

۲– در افراد جوان درمان انتخابی پس از یوتیروئید کردن بیمار استفاده از ید رادیواکتیو است که شاید نیاز به تکرار ید هم باشد.

۳– در موارد مقاوم و یا کنترااندیکاسیون ید می‌توان جراحی انجام داد.

۳– آدنوم توکسیک (بیماری پلامر)

آدنوم توکسیک یعنی در بافت تیروئید یک فولیکول بزرگ می شود که علت آن موتاسیون فعال کننده اکتسابی در TSH-R است که باعث **افزایش حساسیت به TSH می‌شود.** در نتیجه بقیه تیروئید سرکوب می شود. درمعاینه یک ندول وجود دارد و علائم آزمایشگاهی و علائم بالینی **تیروتوکسیکوز خفیف** را نشان می‌دهد.

شدت تیروتوکسیکوز اغلب خفیف است و نمای تیپیک یک بیمار با یک ندول قابل لمس در معاینه+ نداشتن علائم بالینی+ TSH پایین+ یک ندول HOT در اسکن تیروئید است.

بهترین روش تشخیص اسکن تیروئید است که افزایش جذب در محل ندول (ندول HOT) و کاهش جذب در سایر مناطق تیروئید را نشان می دهد .

درمان ارجح ید رادیواکتیو I_{131} است ولی ابتدا باید بیمار با دارو یوتیروئید شود.

درمان دیگر جراحی است (که طبق کتاب شوارتز ارجح می باشد) داروهای ضد تیروئید و بتابلوکرها نیز می‌توانند عملکرد تیروئید را طبیعی کنند ولی برای درمان طولانی مدت مناسب نیستند.

توجه: تزریقات مکرر اتانول یا تخریب گرمایی رادیوفرکوئنسی از راه پوست تحت گاید سونوگرافی، نیز تا حدی موفق بوده‌اند. حتی این ۲ روش در کاهش اندازه‌ی ندول‌های تیروئید فاقد عملکرد نیز استفاده می‌شوند.

نئوپلاسم‌های خوش‌خیم تیروئید

انواع ندول‌های خوش‌خیم تیروئید عبارتند از:

۱- آدنوم فولیکولی سلول اپی‌تلیال
۲- آدنوم ماکروفولیکولر (کولوئید)
۳- آدنوم نرموفولیکولر (آدنوم ساده)
۴- آدنوم میکروفولیکولار (آدنوم جنینی)
۵- آدنوم ترابکولر (آمبریونال)
۶- آدنوم سلول هرتل (اونکوسیتوم)

نکته: خطر بروز بدخیمی در آدنوم ماکروفولیکولر و نرموفولیکولر بسیار اندک بوده ولی **آدنوم‌های میکروفولیکولر، ترابکولر و نوع سلول هرتل با خطر بیشتر بدخیمی** همراهند.

حدود یک سوم ندول‌های قابل لمس را کیست‌های تیروئید تشکیل می‌دهند. کیست را با سونوگرافی یا آسپیراسیون مایع صورتی (گلی‌رنگ) به راحتی تشخیص می‌دهیم. اگر کیست اجزاء توپر داشت (کمپلکس) باید اجزاء توپر را تحت گاید سونو آسپیره کرد و سلول‌های آنرا بررسی نمود.

اندیکاسیون‌های خارج سازی کیست تیروئید با عمل جراحی:

۱- عود مکرر
۲- کیست بزرگ
۳- سیتولوژی مشکوک

نکته: تزریق مواد اسکلروزان بداخل کیست، دردناک و غیرقابل اعتماد است.

کانسرهای تیروئیدی

کانسر تیروئید، شایعترین بدخیمی دستگاه اندوکرین است.

کانسرهای تیروئید یا well differentiated هستند یا poorly undifferentiated.

کانسر های well differentiated تیروئید عبارتند از:

۱- **PTC** (پاپیلاری تیروئید کارسینوم): شایعترین نوع است. ۹۰-۸۰٪ موارد اولیه را شامل می گردد.
۲- **FTC** (کانسرفولیکولار) : ۱۰-۵٪ موارد را شامل میگردد.
۳- **MTC** (کانسرمدولاری): زیر ۱۰٪
۴- **لنفوم: ۲-۱ درصد**

و کانسر undifferentiated تیروئید، کانسر آناپلاستیک است.

تمام سرطان های اولیه تیروئیدی از یک ندول Cold تیروئید آغاز می شوند (تظاهر اولیه به صورت ندول تیروئید است). متاستاز به تیروئید بسیار نادر است.

نکته: ۱۰-۵٪ افراد نرمال در معاینه بالینی و یا در ٪ ۲۰ موارد با سونوگرافی دارای یک ندول تیروئید هستند که در خانم ها شایعتر است، ولی از بین ندولهایی که لمس می شود، **فقط ۴٪ بدخیمند.**

ریسک فاکتورهای خطر بدخیمی یک ندول عبارتند از :

۱- **سابقه رادیوتراپی** در دوران **کودکی** (برای لنفوم، TB، ...) **؛ قوی ترین عامل خطر است(مهم).** اگر بیماری با ندول تیروئید و سابقه رادیاسیون مراجعه کرد، FNA لازم ندارد و در قدم اول ساب توتال تیروئیدکتومی انجام می دهیم.
۲- **سن زیر ۲۰ سال و بالای ۴۵ سال**
۳- **جنس مذکر** (ندول تیروئید در خانم ها شایعتر و در آقایان احتمال بدخیمی بیشتر است.)
۴- **قطر بیش از ۴ cm** (≥4cm)
۵- **توده در حال بزرگ شدن** یا توده جدید
۶- **فلج طناب های صوتی** و ایجاد خشونت صدا
۷- **بزرگی غدد لنفاوی** و درگیری احتمالی آنها
۸- **کمبود ید:** در مناطق کمبود ید، کانسر **فولیکولر** شایعتر است.
۹- **سابقه فامیلی کانسر تیروئید یا** MEN2 : (ریسک فاکتور MTC)
۱۰- **بیماری دو طرفه**
۱۱- چسبندگی ندول به ساختمان‌های مجاور
۱۲- **گسترش** خارج تیروئیدی

نکته: پرتوتابی سبب افزایش میزان کانسرهای مولتی فوکال، افزایش خطر بروز ندول‌های خوش‌خیم و بدخیم ، و انتقالِ حداکثرِ بروزِ کانسر به گروه‌های سنی جوانتر می‌شود. پرتوتابی در اطفال نسبت به بزرگسالان اثرات سوء بیشتری دارد. پرتوهای ناشی از درمان با I^{131} نقش جزئی (بسیار نادر) در افزایش خطر کانسر تیروئید دارند.

نکته: سطح TSH هر چه بالاتر باشد حتی اگر در محدوده طبیعی باشد خطر ابتدا به سرطان تیروئید را در کسانی که ندول تیروئید دارند افزایش می‌دهد.

۱) کارسینوم پاپیلری تیروئید (PTC)

از سلولهای فولیکول منشاء می گیرد و شایعترین سرطان تیروئید (۹۰-۷۰٪ موارد) است . اغلب مولتی فوکال است و معمولا **انتشار موضعی و لنفاوی** دارد ولی به **ریه و استخوان نیز متاستاز** میدهد.

تشخیص : بهترین روش تشخیص کارسینوم پاپیلری، **FNA** است که در نمونه پاتولوژیِ این اختلال، ۳ نمای ویژه مشاهده می گردد:

- **Psammoma Body(نمای پوست پیازی)**
- **هسته های Orphan – Annie** (اکثرا در مراحل اولیه تشخیص داده می‌شود)
- وجود ساختمان‌های پاپیلاری
- در ۸۰٪ موارد در مرحله I یا II تشخیص داده می‌شوند

درمان آن **جراحی** است. چون سلولهای سرطانیِ این کانسر، ید را جذب می کنند، می توان از ید رادیواکتیو بعد از جراحی استفاده کرد.

پیش‌آگهی عالی است و Survival حداقل ۱۰ ساله دارند.

نکته: پروگنوز بیمار با وجود شواهد مبنی بر میکرومتاستاز با سایز کمتر از 2mm بد نمی‌شود و تنها متاستازهای Significant باعث افزایش میزان مرگ و میر می‌شود.

۲) کارسینوم فولیکولر (FTC)

۱۰٪ سرطان های تیروئید را تشکیل می دهد. در مناطق **کمبود ید** شایعتر است. **اغلب متاستاز خونی** می دهد و مولتی فوکال نیست. به **ریه و استخوان و مغز** متاستاز می دهد.

نکته بسیار مهم : FNA نمی تواند هیپرپلازی فولیکولر را از کانسر فولیکولر افتراق دهد.

ضایعات خوش خیم و بدخیم نئوپلاسم های فولیکولی با FNA قابل افتراق نمی باشند، چون برای تشخیص بدخیمی این نئوپلاسم باید تهاجم به عروق بررسی شود و در FNA تنها امکان بررسی مورفولوژی سلولها وجود دارد.

پس اگر در FNA نئوپلاسم فولیکولر داشتیم، جهت تشخیص قطعی، Open Biopsy از طریق جراحی انجام می دهیم. مرگ و میر FTC از PTC زیادتر است.

عوامل پیش آگهی بد در FTC عبارتند از:

۱- سن بالای ۵۰ سال
۲- ندول بزرگتر از ۴cm
۳- وجود Hurthle Cell
۴- وجود تهاجم عروقی
۵- متاستاز دوردست

نکته: کارسینوم فولیکولار تیروئید و کانسر پستان تمایل زیادی به متاستاز به استخوان دارند.

FTC هم ید را جذب می کند بنابراین می توان در درمان آن(بعد از جراحی) از ید رادیواکتیو استفاده کرد.

◆ درمان PTC و FTC:

۳ مرحله است: جراحی ، سپس دادن ید رادیواکتیو ودر آخر ساپرشن TSH.

۱- **near total / total** Thyroidectomy

۲- چون هر دو تومور ید را جذب می کنند و گیرنده TSH دارند و TSH سبب افزایش رشد آنها می گردد ، بعد از جراحی **ید رادیواکتیو** می دهیم تا باقیمانده تومور و متاستازها از بین بروند.

۳- دادن **لووتیروکسین جهت ساپرشن TSH.** (چون TSH رشد تومور را تحریک می کند و نیز جهت جلوگیری از هیپوتیروئید شدن بیمار)

در تومورهایی که دارای احتمال عود متوسط هستند TSH Target، ← <0.5 اما اگر احتمال عود تومور بالاست TSH Icuget →<0.1

استثنا : فقط در PTC که **قطر زیر ۱/۵cm دارد،** نیازی به ید رادیواکتیو نیست و **جراحی + لووتیروکسین** کافی است . چون در PTC کمتر از 1.5cm احتمال متاستاز بسیار کمتر است.

◆ Follow up بعد از جراحی:

Follow up سرطان های **فولیکولر و یا پاپیلری با اندازه‌گیری تیروگلوبین** است. هرچه Tg کمتر باشد، احتمال عود کمتر و هرچه بیشتر باشد، احتمال عود بیشتر است. بالاترین میزان عود این سرطان‌ها در ۲ سال اول است.

نکته: سطح Tg با حجم تومور ارتباط مستقیم دارد.

نحوه‌ی پیگیری: پیگیری سالانه Ig و TSH و سونوگرافی دوره‌ای

۳) کانسر آناپلاستیک تیروئید (ATC)

یکی از نادرترین سرطان ها با درجه تمایز اندک و مهاجم است که بین سرطان‌های تیروئید، **بدترین پیش آگهی** را دارد. در زنان مسن دیده می شود. **متاستاز دور دست** شایع است. گیرنده TSH ندارد، پس جذب ید ندارد و **ید رادیواکتیو کاربرد ندارد** . بقای بیمار ۶ ماه است. بهترین راه تشخیص آن **FNA** است.

پاسخ کارسینوم آناپلاستیک به شیمی درمانی ناچیز است. اگر به رادیوتراپی اکسترنال پاسخ دهد، درمان را با آن انجام می دهیم.

> ***سوال:** بیماری با ندول تیروید مراجعه کرده و تشخیص کانسر آناپلاستیک برای بیمار گذاشته شده است. Stage بیماری چند است؟*
>
> ***جواب:** در تمام بیماران مبتلا به کانسر آناپلاستیک Stage بیماری IV می‌باشد.*

۴) لنفوم تیروئید

شایعترین نوع لنفوم تیروئید، نان هوچکین و از نوع B-cell است.
لنفوم تیروئید جزء MALToma بوده و محدود به تیروئید است.
شایعترین نوع آن Diffuse large B-Cell lymphoma می باشد.

- اولین نکته مهم این اختلال این است که به علت ارتشاح لنفوسیت‌ها، غالباً در **زمینه هاشیموتو** دیده می شود.(**سابقه قبلی هیپوتیروئیدی**)

- **مهمترین علامت آن بزرگ شدن سریع یک توده در تیروئید است**

پس هرگاه بیماری با سابقه هیپوتیروئیدی، دچار یک تودهٔ بزرگ شونده در ناحیه تیروئید شود، اولین **تشخیص لنفوم و اولین اقدام FNA است. اسکن آن cold است.**

نکته: بطور کلی در برخورد با یک ندول تیروئیدی اگر کاهش TSH باشد، اولین اقدام اسکن است.
تشخیص : FNA روش انتخابی است.

درمان:

- این تومور غالبا حساسیت زیادی به رادیوتراپی دارد.
- اگر تومور موضعی و محدود به تیروئید بود اقدام ارجح **رادیوتراپی** است.
- اگر تومور با درگیری غدد لنفاوی همراه بود (Diffuse) **شیمی درمانی** میکنیم .
- جراحی ممنوع است چون زمینه ساز متاستاز (از طریق خون) می‌شود.

۵) کارسینوم مدولری (MTC)

از سلول های پارافولیکولر (سلول C) که کلسی تونین می سازند منشاء می گیرد.
این سلولها گیرنده TSH ندارند و ید را جذب نمیکنند.

نکته از کتاب پاتولوژی : اگر گفتند سلولهای بدست آمده از توده تیروئیدی کرایتریای بدخیمی دارد و به شکل **پلی گونال** (چند وجهی) بوده و در سیتوپلاسم آن **ماده آمیلوئید صورتی رنگ** دیده می شود، تشخیص MTC است.

۲نوع MTC وجود دارد :

- **Sporadic** : با بیماری دیگری همراه نیست. شایعترین حالت است.
- **Familial**: می تواند با MEN2 (نئوپلاسم های متعدد غدد اندوکرین) همراه باشد. می تواند به صورت non-MEN نیز ایجاد شود. این نوع مهاجم تر و مولتی فوکال است و در سنین پایین تر ایجاد می شود.

نکته: در تمامی بیماران مبتلا به MTC باید **CT اسکن شکم** و سونوگرافی شکم (برای رد کردن MEN2) جهت بررسی آدرنال و در صورت وجود فشار خون بالا VMA جهت رد فئو انجام شود.

> **توجه**: نوع خانوادگی با **جهش ژنی Ret** همراهی دارد (در نوع اسپورادیک جهش در ژن P53 صورت می‌گیرد) و در صورت تشخیص این نوع، باید حتماً Ret را در بیمار بررسی کنیم تا در صورت وجود آن، سایر افراد خانواده را هم تحت بررسی قرار دهیم تا در صورت مثبت بودن Ret در هر کدام از اعضای خانواده، آنها را تا قبل از سن ۱۰ سالگی **پروفیلاکتیک تیروئیدکتومی** کنیم.

تشخیص : با FNA صورت می گیرد .

درمان MTC : درمان جراحی است شامل **تیروئید کتومی توتال + کمورادیاسیون** (در موارد پیشرفته). ید درمانی و درمان سرکوب TSH دراین ها فایده ندارد (چون فولیکولار نیست که ید را جذب کند).

نکته: به دلیل برداشتن تیروئید باید لووتیروکسین برای بیمار تجویز شود.

Follow up : با اندازه‌گیری **کلسی تونین** بیمار را پیگیری می کنیم که اگر بالا رفته باشد مطرح کننده باقی بودن بیماری یا عود است.

نکته: این نوع تومور تمایل زیادی به ریه، استخوان و کبد برای متاستاز دارد.

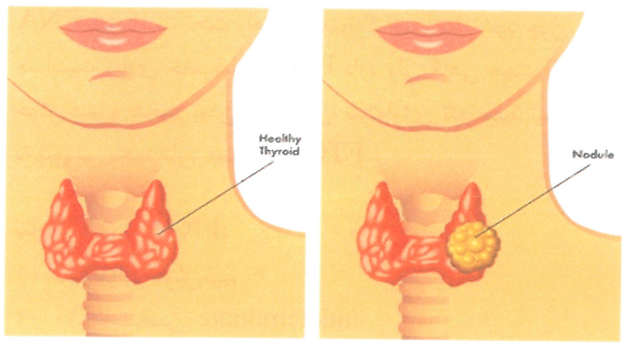
ندول های تیروئید

ندول قابل لمس (>1cm) تیروئید در معاینهٔ ۵٪ افراد طبیعی مشاهده می گردد (در سونوگرافی در ۲۰٪). ندول **در خانم ها ، شرایط کمبود ید و سن بالاتر شایعتر است.** ندول‌های با اندازه‌ی بیش از ۳ سانتی‌متر ممکن است باعث تیروتوکسیکوز شوند. احتمال بدخیم بودن یک ندول منفرد خیلی بیشتر از ندول های متعدد است. ندول هایی که در اسکن Hot هستند، تقریباً هیچ وقت سرطان نیستند. سرطان های بدخیم در غالب اوقات Cold هستند.

در چند مطالعه بزرگ، با یک بار FNA از ندول های تیروئید نتایج زیر را نشان داده شد: ۷۰٪ موارد خوش خیم ، ۱۰٪ بدخیم یا مشکوک به بدخیمی (Suspicious) و ۲۰٪ امکان تشخیص وجود نداشته یا مقدار نمونه کم بوده است.

نکته: فقط در صورت وجود شواهد بیانگر متاستاز گردنی در تومورهای زیر ۱ سانتی‌متر مجاز به FNA هستیم.

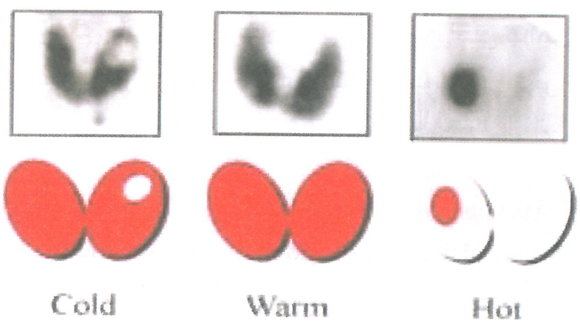
Thyroid Nodule



نحوه برخورد با ندول منفرد

اولین قدم چک TSH است:

- **اگر TSH پایین باشد**، احتمال **آدنوم توکسیک** مطرح میشود. **پس اسکن تیروئید** می کنیم، که اگر در اسکن Hot بود، درمان با ید رادیواکتیو انجام می دهیم.
- اگر اسکن Cold یا intermediate (Warm) بود یا TSH بالا یا نرمال باشد ، قدم بعدی، **سونوگرافی** ندول تیروئید است.



چرا اول سونوگرافی می‌کنیم: به سه دلیل:

۱. سونوگرافی به عنوان یک اقدام تشخیصی مفید و ارزان و در دسترس برای ندول‌های تیروئیدی تأیید شده است.
۲. امکان دارد ندولی که پزشک لمس کرده اصلا در سونوگرافی وجود نداشته باشد و دیگر نیاز به اقدامی نباشد.
۳. در سونوگرافی می‌توان سایر ندول‌های که در لمس پیدا نشده‌اند را پیدا کرد.
۴. ویژگی‌های ندول در سونوگرافی بهتر مشخص می‌شود:

الف) اگر سونوگرافی حاکی از وجود یک کیست ساده بود، تا حد زیادی توده تیروئیدی خوش‌خیم است.

ب) اگر سونوگرافی نشانگر یک توده‌ی توپر و ایزو اکو باشد، احتمال malignouncy بالا می‌رود.

در FNA حالات زیر مطرح می گردد :

FNA بهتر است تحت راهنمائی سونوگرافی انجام شود چون FNA حساسیت زیادی خصوصا در PTC دارد ولی گاهی جهت افتراق بین خوش‌خیم و بدخیم بودن یک ندول، سیتولوژی تنها مفید نیست و نیاز به بیوپسی وجود دارد خصوصا در FTC.

نتایج کلی در FNA:

۱- ۶۵٪ موارد خوش‌خیم
۲- ۲۰٪ نامشخص: indeterminate
۳- ۱۰٪ nodiagnostic بدین معنا که یا نمونه ناکافی بوده و یا امکان تشخیص روی نمونه وجود نداشته است.
۴- ۵٪ بدخیم یا مشکوک به بدخیمی

درمان ندول: در موارد گزارش ندول خوش‌خیم، باید فقط با سونوگرافی دوره‌ای پیگیری شوند و اگر بزرگ شدند FNA تکرار شود تجویز لووتیروکسین جهت سرکوب TSH خصوصا در مناطق غنی از ید فایده ندارد لذا نباید استفاده شود.

Nondiagnostic: اغلب در ضایعات کیستیک و یا وجود بافت فیبروز طولانی مدت گزارش می‌شود و در این موارد تکرار FNA زیر گاید US توصیه می‌شود که در FNA دوم در ۵۰٪ موارد جواب دقیق می‌دهد.

بدخیم: اگر FNA دال بر بدخیمی بود که درمان اصلی **جراحی** است ولی قبل از جراحی حتما توصیه می‌شود که سونوگرافی گردن جهت درگیر بودن غدد لنفاوی و در صورت نیاز نمونه برداری از آنها انجام شود.

اگر ذکر AUS(Atypical of undeterminate significance) و یا FLUS(Follicular lesion of undeterminate significant) داده شد: قبلا هنگام بررسی سیتولوژی از ندول تیروئید وقتی که ضایعه فولیکولار داشت و نمی‌توانستند یک ضایعه خوش‌خیم از بدخیم را از هم افتراق دهند از لفظ نامشخص یا Undeterminate استفاده می‌کردند ولی در حال حاضر یک تقسیم‌بندی وجود دارد بنام Bettesda که بر اساس آن می‌توان گفت این ضایعه یا کاملا بدخیم است یا خوش‌خیم است یا مشکوک به بدخیمی که مورد سوم را با AUS و یا FLUS نشان می‌دهند .

بر اساس الگوریتم جدید هاریسون در مورد سوم بهتر است مجددا زیر گاید سونوگرافی FNA انجام شود و روی نمونه آزمایشگاهی مولکولی که در زیر ذکر شده‌اند جهت تأیید انجام شود و اگر کانسر فولیکولار تأیید شد قبل از جراحی باید **سونوگرافی کامل گردن و نمونه برداری از غدد لنفاوی مشکوک** انجام شود.

در مورد PTC در بیش از ۸۰٪ موارد موتاسیون نقطه‌ای در یک ژن تکثیر کننده سلولی از نوع تیروزکیناز دیده شده است بنام BRAF . در FTC در ۷۰٪ موارد موتاسیون در ژن RAS دیده می‌شود و موتاسیون MTC در ژن RET است.

در حال حاضر با **روش‌های مولکولی** جدید می‌توان در موارد مشکوک به بودن و یا نبودن بدخیمی در یک ندول تکلیف ندول را مشخص کرد و از انجام جراحی‌های غیرضروری جلوگیری کرد.

چند نکته خلاصه شده:

- ✓ TSH بالا+ FT_4 بالا + در فرد بدون علامت ⇐ RTH
- ✓ TSH بالا + FT_4 بالا + در فرد با علائم پرکاری تیروئید ⇐ هیپرتیروئیدی سنترال
- ✓ TSH بالا + FT_4 بالا + سابقه هاشیموتو ⇐ پذیرش ضعیف دارویی

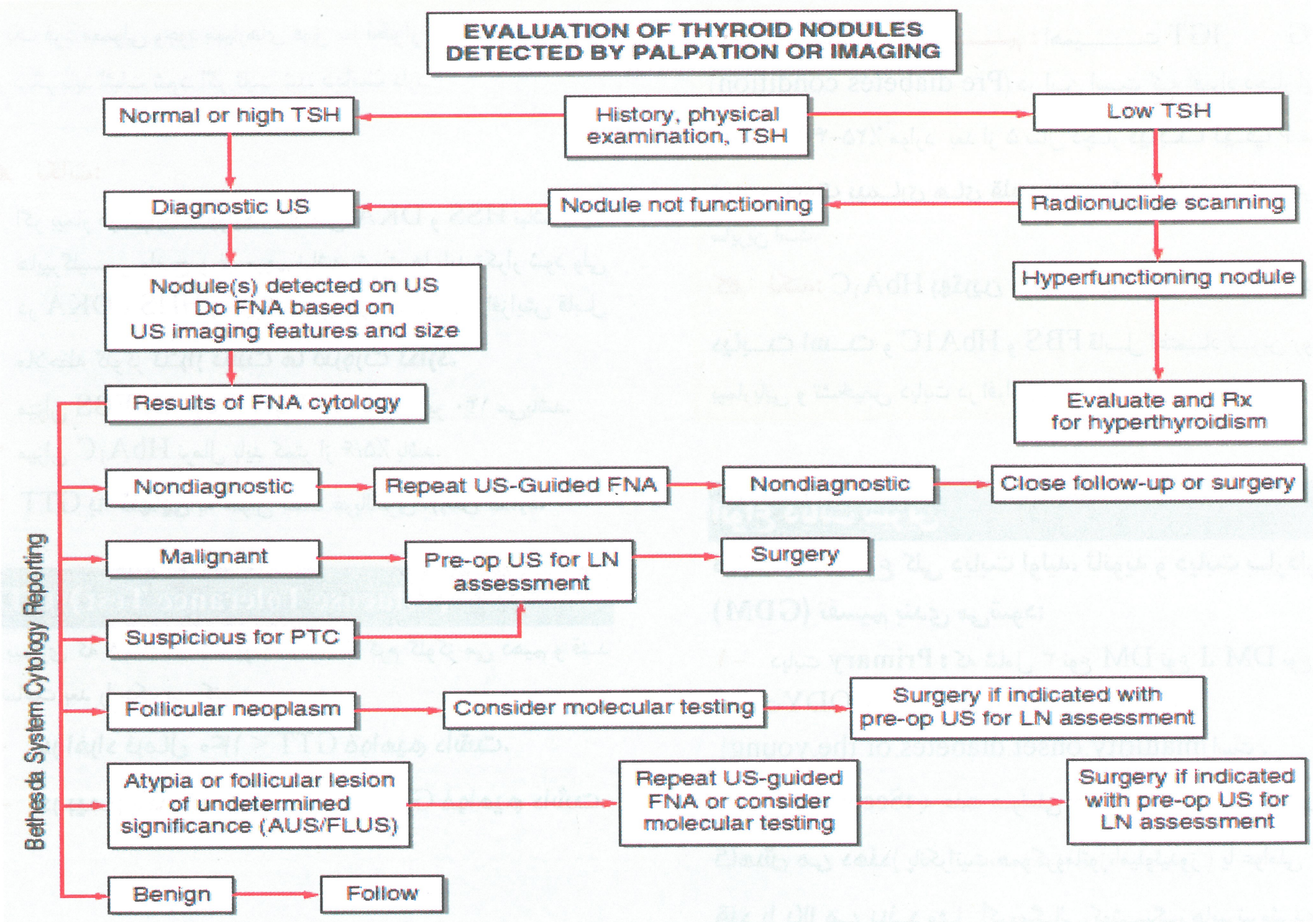
در اختلالات تیروئید کورتون در موارد زیر تجویز می‌شود:

۱- انسفالوپاتی هاشیموتو
۲- کومای میکسدم
۳- طوفان تیروئیدی
۴- تیروئیدیت تحت حاد
۵- افتالموپاتی تیروئیدی
۶- قبل از دادن ید رادیواکتیو در بیماری که افتالموپاتی دارد.
۷- هایپرتیروئیدی ناشی از آمیودارون در حالتی که RIU پایینی دارد.
۸- درموپاتی گریوز (استروئید موضعی)

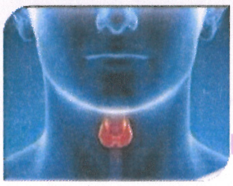
Staging ندول بر اساس Bethesda

Stage		احتمال بدخیمی
I	غیرتشخیصی	۱-۵٪
II	خوش‌خیم	۲-۴٪
III	AUS/FLUS	۵-۱۵٪
IV	نئوپلاسم فولیکولار	۱۵-۳۰٪
V	مشکوک به بدخیم	۶۰-۷۵٪
VI	بدخیم	۹۷-۱۰۰٪

ریسک فاکتورهای ندول بدخیم
سندرم کمپلکس کارنی
-رادیاسیون تا قبل از ۱۸ سالگی: برای هوچکین، لوکمی یا دیگر بدخیمی‌ها
– سن : بالای ۶۵ یا زیر ۲۰ سال
– توده گردنی با رشد سریع
– جنس مذکر
hoarseness –
PTEN –
LAP- لترال گردن
– ندول رفلکس شده به بافت‌های اطراف
– تماس قبلی با اشعه یونیزان
– سابقه PTC به دو یا بیشتر از اقوام درجه ۱
– سندرم MEN2
- سندرم Cowden
Familial polyposis –



هیپوگلیسمی



فصل جدید اندوکرینولوژی

با سلام خدمت همکاران گرامی

به اطلاع می‌رساند به دلیل اشکالی که در چاپ کتاب اندوکرینولوژی پیش آمد، فصل هیپوگلیسمی در کتاب چاپ نشد ، که این فصل به عنوان ضمیمه به شما ارائه خواهد شد.

تنظیم قند خون با انسولین و هورمونهای مقابله کننده یا Counter regulatory Hormone (گلوکاگون، اپی نفرین و نوراپی نفرین ، هورمون رشد و کورتیزول) است، به طوری که قند خون بین ۱۴۰-۷۰ تنظیم می شود .

تعریف هیپوگلیسمی عبارتست از :

تریادویپل
- وجود نشانه ها و علائم هیپوگلیسمی
- BS < 45 در زمان حمله
- بر طرف شدن علائم با تجویز گلوکز

در فرد سالم قند خون ظرف ۴-۳ ساعت بعد از صرف غذا تحت اثر انسولین به زیر ۱۴۰ می رسد . به تغییرات در میزان قند که ظرف ۴-۳ ساعت بعد از غذا اتفاق می افتد، تغییرات post prandial می گویند مثل سندرم دامپینگ. بعد از این زمان تغییرات قند خون را Post absorptive می گویند مثل هیپوگلیسمی صبحگاهی .

ترتیب ترشح هورمونهای مقابله ای (Counter regulatay) به صورت زیر است:

۱. **early** : گلوکاگون، کاتکولامینها بخصوص آدرنالین (گلوکاگون مهمترین عامل در پاسخ حاد به هیپوگلیسمی است)

۲. **late** : GH ، کورتیزول (۴-۳ ساعت بعد بالا می روند)

اپی نفرین با گلیکوژنولیز و تحریک ترشح گلوکاگون، گلوکز خون را افزایش می دهد. **گلوکاگون** باعث افزایش **گلوکونئوژنز** و **گلیکوژنولیز** می شود.

GH و کورتیزول خود اثر مستقیم در افزایش قند خون ندارند بلکه اثرات گوکاگون را تقویت می کنند.

پس نتیجه می‌گیریم مهمترین هورمون counter regulatory بدن انسان گلوکاگون می‌باشد.

علائم هیپوگلیسمی به طور کلی به دو دسته تقسیم می شوند:

۱) **علائم نوروژنیک** (به علت افزایش فعالیت سمپاتیک است):
ترمور، تعریق، رنگ پریدگی، تپش قلب، پارستزی، تهوع و استفراغ، اضطراب زیاد

۲) **نوروگلیکوپنیک** (به علت نرسیدن گلوکز به مغز است):
ضعف، خستگی، خواب آلودگی، بیحالی، سرگیجه، تاری دید، تشنج و کاهش سطح هوشیاری

ترتیب وقایع حین کاهش قند خون به کمتر از ۷۰ عبارتست از :

۱. **ابتدا ترشح انسولین کاهش می یابد** (در قند حدود ۸۵-۸۰)
۲. **گلوکاگون و اپی نفرین بالا می روند** (در قند حدود ۷۰-۶۵)
۳. GH بالا می رود (در قند خون ۶۵-۷۰)
۴. کورتیزول بالا می رود (در قند حدود ۶۵-۷۰)
۵. علائم ایجاد می گردد (در قند حدود ۵۰-۵۵)
۶. بروز علائم شناختی و عصبی (در قند زیر ۵۰)

نکته: خانم‌ها نسبت به کاهش قند مقاومترند. اکثر موارد هیپوگلیسمی عارضه درمان نامناسب دیابت است

- در بیماران دیابتی پس از ۵-۳ سال سلولهای α هم از بین می رود (به علت گلوکز توکسیسیتی) و مقدار لیز گلیکوژن کبد به دلیل کاهش گلوکاگون کم می شود. علاوه برآن ۱۰ سال بعد از دیابت بیمار به علت نوروپاتی اتونوم، علائم نوروژنیک هیپوگلیسمی را تجربه نمی کنند. به همین دلیل ممکن است بدون بروز سایر علائم ناگهان دچار افت هوشیاری شوند (به علت نوروپاتی اتونوم پاسخ نوراپی نفرین هم کاهش می یابد). (**unawareness hypoglycemia**)

هایپوگلایسمی از جمله عوارضی است که باعث شکست‌های درمانی در کنترل قند افراد دیابتی می‌شود. به دلایلی از جمله عوارض راجعه و مرگ و میر، نارسایی سیستم خودمختار و تأثیر روانی که بر خود بیماران می‌گذارد و باعث بی‌توجهی آنها به روند درمانی خواهد شد.

انواع هیپوگلیسمی

انسولینی که از سلول بتا آزاد می شود، پروانسولین است، که در کبد به انسولین و C-peptide تبدیل می گردد. پس هر گاه منشاء انسولین داخلی باشد، پروانسولین، انسولین و C-peptide بالاست.

۱-هایپوگلیسمی ناشتا (postabsorptive fasting)

شایعترین نوع است و اغلب در بیماران دیابتی تحت درمان با قرص یا انسولین دیده می شود. علت آن عدم تعادل بین مقدار انسولین و گلوکز است (سطح انسولین از گلوکز بالاتر است).

در بیماران دیابتی احتمال هیپوگلیسمی در موارد زیر بالاتر است :

a. بیمارانِ جوان دیابتی
b. HbA_{1c} پایین
c. مدت کوتاهی از دیابت گذشته باشد
• مصرف قرص های خوراکی ضد دیابت (سولفونیل اوره).

◆ سایر علل هیپوگلیسمی (Postabsorptive) :

✓ **قطع ناگهانی مصرف الکل،** به علت مهار گلوکونئوژنز و همچنین محروم شدن بدن از منبع انرژی قبلی یعنی الکل، می تواند هیپوگلیسمی بدهد .

✓ **آنتا گونیست های β_2** هم می تواند هیپوگلیسمی بدهد.

✓ **پنتامیدین** وریدی با تخریب سلول های بتا، ابتدا موقت هیپوگلیسمی می دهد اما بعد از آن هیپرگلیسمی می دهد.

✓ **نارسایی کلیه** به علت افزایش نیمه عمر قرص ها و انسولین هیپوگلیسمی می دهد. یعنی ممکن است اولین نشانه نارسایی کلیه باشد.

نکته : در مصرف اگزوژن انسولین، فقط انسولین خون بالا است (بدون افزایش C-Peptide) اما در مصرف سولفونیل اوره، پروانسولین و انسولین و C-peptide هم بالا است (بعلت مکانیسم اثر آن).

نکته مهم : در بیماری که **تحت درمان با انسولین است و هم اکنون مکرراً دچار هیپوگلیسمی می شود، باید** BUN و Cr **چک شود.** چون CRF نیمه عمر داروها را زیاد می کند (گاه اولین علامت نارسایی کلیه در زمینه نفروپاتی دیابتی هیپوگلیسمی است).

✓ **نارسایی کبد** به علت اختلال گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز هیپوگلیسمی می دهد.

نکته: در سیروز به دو دلیل باید دوز انسولین کاهش داده شود:
۱- کاهش متابولیسم انسولین ۲- اختلال در گلوکونئوژنز

✓ در افراد دیابتی که انسولین بالاتر از حد نیاز برای کنترل قند خون در طول شب دریافت می‌کنند، کاهش دریافت گلوکز در طول زمان ناشتایی شبانه می‌تواند باعث افت قندخون شود.

سالیسیلات ها نیز به علت اختلال در گلوکونئوژنز هایپوگلیسمی می دهند.

نارسایی قلب نیز می تواند بعلت ایجاد احتقان کبد و اختلال گلوکونئوژنز موجب هیپوگلیسمی شود.

اختلالات متابولیک که معمولا می‌توانند به صورت کمبود کورتیزول، هورمون رشد، گلوکاگون و یا اپی‌نفرین خود را نشان دهند، در ایجاد هایپوگلایسمی نقش دارند. (هایپوپیتوتاریسم، برداشت غدد آدرنال به صورت دوطرفه) کنترل قند خون مطلوب در مبتلایان و کاهش وزن و انجام ورزش از جمله مواردی هستند که باعث افزایش حساسیت به انسولین شده و بیماران را در ریسک هایپوگلایسمی ناخواسته قرار می‌دهند.

سپسیس به تنهایی می‌تواند عامل ایجاد این عارضه باشد. داروهای ایجاد کننده هایپوگلایسمی در افراد سالم: ایندومتاسین، کینولون‌ها، بلوک کننده‌های گیرنده بتا، اتانول، کینین، سولفونامیدها، ACE inhibitors، ARBs.

انسولینوما

در زنان **میانسال شایع تر** است. اغلب منفرد و اسپورادیک است، اما می تواند جزء MEN1 هم باشد و معمولاً این بیماران از قبل، حملات مکرر هیپوگلیسمی دارند و حتی تشخیص اختلالات روانی برای آنان مطرح می شود (۲۰٪). این بیماران علائم کلاسیک هیپوگلیسمی را دارند. (تریاد ویپل)

۲۰٪ بیماران چاق هستند و در این ها هم پروانسولین (5 Pmol/lit <) و انسولین (18pmol/lit<) و C-peptide (5pmol/lit<) بالا است که با چک سولفونیل اوره در ادرار از مصرف بیش از حد سولفونیل اوره افتراق داده می شود.

علاوه بر آن سطح پروانسولین در انسولینوما، بالاتر از مصرف سولفونیل اوره است.

اگر به این بیماران انسولین رگولار تزریق کنیم، سطح C-peptide خون کاهش نمی یابد. شایعترین محل دم پانکراس است.

تشخیص : CT، اندوسونوگرافی ، MRI ، Octreotide scan است.

درمان: جراحی (پانکراتکتومی) است. اگر بیمار کاندید عمل نباشد یا منتظر زمان عمل باشد، تا زمان عمل از **دیازوکساید یا اکترئوتاید** به منظور مهار ترشح انسولین استفاده می شود. فنی توئین، کلروپرومازین، ایندرال و وراپامیل هم به این منظور به کار می رود.

الگوی Nesidoblastosis: به حالتی اطلاق می‌شود که در آن به علت هایپرتروفی و هایپرپلازی سلول‌های بتا و افزایش فعالیت که در پی دارد، باعث افزایش ترشح انسولین شده و ممکن است باعث هایپوگلایسمی شود.

◆ تومورهای سلول های غیر بتا : (non β cell tumors)

تومورهای مزانژیال کبد، معده، رتروپریتوئن، RCC و گاهی لنفوم IGF-II می سازند و گیرنده های انسولین را تحریک می کنند و گلوکاگون را کم می کنند. پس بیمار تمام علائم هیپوگلیسمی را دارد و پرو انسولین و انسولین و C-peptide کاهش می یابد.

نکته: اگر فردی تمام علائم بالینی هایپوگلیسمی fasting را داشت، ولی مقدار C-peptide و پروانسولین و انسولین او پایین بود، باید به وجود non β cell tumors شک کرد.

این بیماران باید imaging شوند. (CT شکم، chest و لگن) معمولا سرطان بیمار قبلا تشخیص داده شده است. (case شناخته شده **کانسرهای مزانژیال** هستند)

درمان : جراحی است اگر جراحی مقدور نباشد، کوچک کردن سایز تومور از طریق دریافت **استروئید** که تولید IGF-II را کاهش می دهد، معمولا باعث کاهش حملات هایپوگلایسمی می‌شود.

◆ آنتی بادی علیه انسولین

به علت اتصال Ab به انسولین، کلیرانس انسولین کاهش می یابد و سطح پلاسمایی انسولین بالا می رود. پس علائم هیپوگلیسمی ظاهر می گردد.

نکته : تفسیر یافته های آزمایشگاهی در بیمار دچار علائم هایپوگلیسمی و ۴۵≥ قند در مردان و ۳۶≥ در زنان :

۱. اگر **Insulin ↑ و C-peptid ↑ و Pro-ins** ↑ باشد: تشخیص یا انسولینوماست یا مصرف سولفونیل اوره (گلی بن کلامید) راه افتراق این دو اندازه گیری **سطح ادراری سولفونیل اوره می باشد.**

۲. اگر **insulin ↑ و C-peptid ↓ و Pro-ins ↓** باشد: تشخیص مصرف انسولین اگزوژن است .

۳. اگر **insulin ↓ C-peptid ↓ Pro-ins ↓** باشد: تشخیص نان بتا سل تومور (مترشحه IGFII) می باشد .

۲– هیپوگلیسمی Reactive : (Postprandial)

بیمار۴-۳ ساعت بعد از خوردن غذا دچار علائم هایپوگلیسمی می شود.

هیپوگلیسمی Reactive زمانی اتفاق می افتد که بین مقدار انسولین و گلوکز تناسب وجود نداشته باشد و افت قند زودتر از کاهش انسولین اتفاق افتد.

یکی از علل هیپوگلیسمی Reactive، مشکلات گوارشی مثل سندرم دامپینگ است که در جراحی معده و گاستروژژنوستومی دیده می شود:

a. دامپینگ زودرس :

ظرف ۳۰ دقیقه بعد از غذا اتفاق می افتد. به علت **اسمولاریته بالا و حجم زیاد مواد وارد شده از معده به روده** ، آب به GI شیفت پیدا می کند و فرد دچار **علائم هایپوولمی** یعنی نبض فیلیفرم، سرگیجه و **ارتوستاتیک هیپوتانسیون** می شود.

b. دامپینگ دیررس :

۱۸۰-۹۰ دقیقه بعد از غذا اتفاق می افتد که علت آن **حجم زیاد مواد قندی** موجود در غذا است که به دنبال جذب آن انسولین خیلی بالا رفته و قند به سرعت پایین می آید و **علائم هیپوگلیسمی** می دهد (گیجی ، منگی ، تعریق و تپش قلب). فشارخون طبیعی است.

درمان هر دو مورد عبارتست از:

- افزایش تعداد وعده های غذایی
- کاهش حجم هر وعده
- مصرف مایعات کمتر حین صرف غذا
- استفاده کمتر از قندهای ساده

در صورت عدم پاسخ به موارد فوق عمل جراحی ترمیمی صورت می گیرد.

۳ – هایپوگلیسمی ایدیوپاتیک

علائم هیپوگلیسمی دارند اما BS نرمال است. با مصرف گلوکز بهبود نمی یابند. علت آن احتمالاً فعالیت زیاد سیستم اتونوم (مثلا ثانویه به اضطراب) است.

درمان آن **ایندرال** است.

روش تشخیص هیپوگلیسمی در موارد مشکوک :

تست Fasting : بیمار را در بیمارستان بستری می کنیم.

به مدت ۷۲ ساعت به وی گرسنگی می دهیم، قبل از شروع تست و طی این مدت قند خون را چک می کنند (هر ۴ ساعت). اگر قند به زیر ۵۰ برسد، هر ۲ ساعت چک می شود.

اگر علائم هیپوگلیسمی رخ دهد و قند زیر ۴۵ باشد، تست قطع می شود ← بیمار احتمالاً انسولینوما دارد و سطح انسولین، پروانسولین و C-peptide چک می شود.

اگر بعد از این مدت علائم رخ ندهد، بیمار باید ۲ ساعت ورزش کند. اگر باز هم علامتی رخ نداد، بیمار مشکلی ندارد.

توجه : بیماران انسولینوما در ۷۵٪ موارد ظرف ۲۴ ساعت اول دچار هیپوگلیسمی می شوند و ۱۰٪ ظرف ۲۴ ساعت دوم علائم پیدا می کنند ⇐ بیماران را تا 48h در بیمارستان بستری می کنیم.

۴) هایپوگلایسمی ساختگی (Factitious Hypoglycemia):

این مورد که در واقع همان دریافت اگزوژن انسولین است معمولا در میان کارکنان بهداشتی و اقوام نزدیک افراد دیابتی به طور خودخواسته برای رسیدن به خواسته‌های خود (Malingering) دیده می‌شود و ویژگی‌های آزمایشگاهی آن می‌توانند ما را به تشخیص برسانند.

پیشگیری:

پیشگیری از بروز هایپوگلایسمی به درمان مورد زمینه‌های مربوطه محدود می‌شود. در افرادی که دریافت نامناسب داروهای ضد دیابت و انسولین دریافتی دارند باید مجددا تنظیم دوز انجام داد. در صورت همکاری هیپوفیز و یا مشکل متابولیک، کمبود هورمونی مربوطه باید رفع شود. جراحی و یا رادیوتریپی توده‌های ترشح کننده انسولین در انسولینوما و در موارد خودایمنی تجویز داروهای سرکوب ایمنی گزینه مناسب است.

درمان هیپوگلیسمی

درمان هیپوگلیسمی تزریق **گلوکز هیپرتونیک ۵۰٪** است.

بعد از هوشیار شدن بیمار از DW 5 – 10 % استفاده می کنیم و اگر گلوکز هیپرتونیک در دسترس نبود، **آمپول گلوکاگون** میزنیم.

البته در مواردی که علت ایجاد کننده هایپوگلایسمی مصرف الکل بوده است، تزریق گلوکاگون بی‌اثر است.

نکته: هرگاه **انسولین به گلوکز بیشتر از ۰/۴ باشد**، بیمار حتما هایپوگلیسمی دارد.

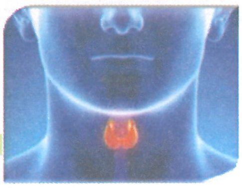
در افرادی که سولفونیل اوره مصرف می کنند، به علت نیمه عمر ۳۶ – ۲۴ساعته دارو، حدوداً ۵-۳ روز طول می کشد تا خطر هیپوگلیسمی ناشی از آن برطرف شود و در این مدت بیمار باید بستری باشد و حداقل ۷۲-۴۸ ساعت تحت نظر باشد.

در این موارد تجویز اکتروئتاید و یا سوماتواستاتین‌های آنالوگ دیگر مفید هستند.

در هایپوگلیسمی ناشی از انسولین رگولار بعد از اصلاح قند خون نیازی به بستری کردن بیمار نیست، ولی در هایپوگلیسمی ناشی از NPH بیمار باید حداقل ۱۲h تحت نظر باشد.

در مواردی که امکان درمان وریدی وجود نداشته باشد می‌تواند از قرص‌ها و مایعات حاوی گلوکز و دادن غذا به بیمار سود برد.

حالت	گلوکز پلاسما	انسولین	پپتید C	پروانسولین	سولفونیل اوره پلاسما	IGF-II
طبیعی	۴۵ ≥ مردان ۳۶ ≥ زنان	۶ >	۰/۲ >	۵ >	–	–
انسولینوما	پایین	بالا	نرمال تا بالا	نرمال تا بالا (بسیار بالا)	–	–
انسولین اگزوژن	پایین	بالا	پایین	پایین	–	–
سولفونیل اوره	پایین	بالا	نرمال تا بالا	نرمال تا بالا	+	–
تومور مترشحه IGF-II	پایین	پایین	پایین	پاین	-	+ (IGF I↓)



دیابت شیرین (DM)

دیابت شایعترین اختلال اندوکرین است و **شایع‌ترین علت کوری و ESRD و amputation هم می‌باشد.**

از لحاظ Prevelance این بیماری شایع در زنان و مردان به یک اندازه وجود دارد اما به دلایل مختلفی دیابت در مردان بیشتر منجر به مرگ و میر می‌شود.

معیارهای تشخیص دیابت

هر یک از معیارهای زیر وجود داشته باشد تشخیص دیابت مطرح می‌شود:

۱- Random BS ≥ 200 mg/dl **به همراه علائم بالینی پرخوری، پرنوشی و کاهش وزن**

۲- FBS ≥ ۱۲۶mg/dl **(مهم) (قویترین معیار دیابت)**

۳- GTT ≥۲۰۰ mg/dl **(دو ساعت پس از مصرف 75gr گلوکز)**

۴- 6.5%≤Hb A1C **به شرط آنکه HbA1C در یک مرکز مجهز آزمایشگاهی چک شود.**

در یک فرد معمولی وجود معیارهای فوق با **تکرار آزمایش** در یک روز دیگر باید اثبات شود. اگر ثابت شد، **دیابت** دارد.

نکات:

✓ اگر بیمار در شرایط متابولیک حاد مثل DKA و HSS نباشد، یا هایپرگلیسمی واضح و غیرمبهم نباشد، تست ها باید تکرار شود ولی در DKA و HHS (هیپرگلیسمی هیپر اسمولر) یا افزایش قابل ملاحظه گلوکز **تکرار تست ها ضرورت ندارد.**

✓ میزان FBS نرمال زیر ۱۰۰ و GTT نرمال زیر ۱۴۰ می‌باشد.

✓ میزان HbA_1C نرمال باید کمتر از ۵/۶٪ باشد.

✓ GTT **به تنهایی** به عنوان تست غربالگری **ارزش ندارد.**

GTT (Glucose Tolerance Test)

به بیماری که ۸ ساعت ناشتا بوده است، ۷۵ گرم گلوکز می دهیم و قند ۲ ساعت بعد را چک می کنیم:

۱- **در افراد نرمال GTT < ۱۴۰ خواهیم داشت.**

۲- **در بیمار مبتلا به دیابت GTT ≥ ۲۰۰ خواهیم داشت.**

۳- در **impaired Glucose Tolerance (IGT)**
۱۹۹ - ۱۴۰ = GTT است. (عدم تحمل گلوکز مثبت)
این حالت و IFG دوره‌ای از هموستاز غیرطبیعی گلوکز را نشان می‌دهند ولی به عنوان تشخیص DM بکار نمی‌روند.

(IFG) Impaired fasting Glucose

قند ناشتای خون (FBS): در افراد نرمال زیر ۱۰۰mg/dl است و در افراد دیابتی ۱۲۶ mg/dL یا بالاتر خواهد بود . FBS بین ۱۰۰ – ۱۲۵ را **IFG (impaired.Fasting.Glucose)** می گویند. (WHO قند بین ۱۲۵-۱۱۰ را IFG می‌داند)

✪ **توجه:** در کل به ۳ گروه زیر که نشانه هموستاز غیرطبیعی قند هستند، اصطلاح «پیش دیابت» ، «افزایش خطر ابتلا به دیابت »یا «هایپرگلایسمی بینابینی » اطلاق می‌شود:

۱. 5.7≤ HbA1C ≤6.4
۲. عدم تحمل گلوکز مثبت (IGT)
۳. IFG

نکته مهم: اهمیت IGT, IFG (Pre diabetes condition) در این است که افراد دچار این حالات در ۴۰-۲۵٪ موارد بعد از ۵ سال دچار **دیابت تیپ ۲** می شوند و **ریسک بیماری های قلبی – عروقی** در این افراد بیش از سایرین است.

نکته: HbA_1C بهترین معیار جهت کنترل دراز مدت دیابت است و HbA1C و FBS قابل اعتماد ترین روش بیماریابی و تشخیص دیابت در افراد بدون علامت می‌باشد.

انواع دیابت شیرین

دیابت به سه نوع کلی دیابت اولیه، ثانویه و دیابت بارداری (GDM) تقسیم بندی می‌شود:

۱- دیابت **Primary :** که شامل ۳ نوع DM نوع I، DM نوع II و دیابت MODY (maturity.onset.diabetes.of.the.young) است .

۲- **Secondary:** به علت عواملی که **انسولین پانکراس را کاهش می دهند**(پانکراتیت،هموکروماتوز،آمیلوئیدوز) یا عواملی که **قند را بالا می برند** مثل آکرومگالی،کوشینگ، هایپرتیروئیدی و

داروها(کورتیکواستروئید، فنی توئین، بتابلوکر، تیازیدها و دیازوکساید) ایجاد می شود.

نکته: نوعی از دیابت تیپ I با شروع حاد موسوم به دیابت برق‌آسا در ژاپن مشاهده شده که احتمالا با عفونت ویروسی جزایر بتای پانکراس ارتباط دارد.

۳- Gestational DM (دیابت بارداری):

به دلیل تغییرات متابولیک در اواخر حاملگی **و ترشح HPL از جفت مقاومت به انسولین افزایش می یابد** و ممکن است عدم تحمل گلوکز (IGT) ایجاد شود. GDM در ۷٪ (۱۰-۲٪) حاملگی ها رخ میدهد. در اکثر زنان عدم تحمل گلوکز پس از زایمان نرمال می شود ولی به احتمال ۶۰-۳۰٪ در آینده **طی ۲۰-۱۰ سال به دیابت تیپ II** مبتلا می شوند.

توجه: تحقیقات جدید پیشنهاد می‌کنند مواردی از دیابت که **در ویزیت اوایل دوره‌ی بارداری** (در سه ماهه اول) تشخیص داده می‌شوند به جای GDM به عنوان DM Overt (واضح) طبقه‌بندی شوند.

اپیدمیولوژی: دیابت پنجمین علت مرگ در سراسر دنیا است.

نکته: دیابت ۱۰-۸٪ جمعیت را درگیر می کند که ۱۰٪ DM تیپ یک و ۹۰٪ DM تیپ دو است. شیوع آن در اکثر رده‌های سنی بین مرد و زن مشابه است.

سرعت افزایش شیوع DM تیپ II بسیار بیشتر از DM تیپ I است که علت آن افزایش شیوع چاقی و کاهش میزان تحرک و افزایش سن جوامع است.

- **خصوصیات کلی دیابت تیپ I عبارتند از:**

۱. سن زیر ۲۰ سال
۲. لاغر اندام بودن
۳. نیاز به انسولین از بدو تشخیص
۴. همراهی با سایر بیماری‌های اتوایمیون (سلیاک، ویتیلیگو، تیروئید...)
۵. DKA از عوارض آن است.
۶. تنها داروی خوراکی که می‌توان در تیپ I استفاده کرد آکاربوز است.
۷. معمولا دوره بدون علامت ندارند.

نکته: ۱۰-۵٪ از افرادی که **بعد از ۳۰ سالگی برای اولین بار قند خون بالا** پیدا می‌کنند به **DMI مبتلا** هستند.

- **خصوصیات کلی دیابت تیپ II:**

۱) سن بالای ۳۰ سال دارند
۲) **چاق هستند در ۸۰٪ موارد ولی در افراد مسن لاغر هستند**
۳) اغلب در بدو تشخیص نیاز به انسولین ندارند (حتی به علت مقاومت به انسولین، سطح انسولین بالاتر از نرمال است) و با قرص بیماری کنترل می شود. ولی در سیر بیماری اکثرا نیاز به انسولین پیدا می‌کنند.
۴) **همراهی با سندرم x (متابولیک)** دارند. **معیارهای سندرم X** عبارتند از: بیماران چاق که قند بالا دارند و دور شکم > دور باسن است و HTN و هیپرلیپیدمی دارند (**TG بالا یا HDL پایین، اما LDL جزء کرایتریای آن نمی‌باشد**).
۵) احتمال بدون علامت بودن آن بیشتر است و امکان دارد تا یک دهه قبل از تشخیص وجود داشته است.
۶) در ۵۰٪ موارد در زمان تشخیص دچار یکی از عوارض دیابت (رتینوپاتی، نفروپاتی، ...) هستند.
۷) **ممکن است با کاهش وزن بهبود یابد.**(می‌توان از آن پیشگیری کرد)
۸) وضعیت هیپراسمولار غیرکتوتیک از عوارض آن است.
۹) کتون ادراری گاهی مثبت می‌شود.

MODY (Maturity Onset.Diabetes.Of.the.Young)

بیماران دچار دیابت نوع MODY افراد چاقی هستند **که در آنها ترشح انسولین از سلول‌های** β پانکراس دچار اختلال است و **برخی به قرص پاسخ می دهند (مثل DM تیپ دو) ولی در سن پایین مبتلا می شوند.** یک بیماری اتوزومال غالب است و جنبه وراثتی در آنها قوی است. مکانیسم آن نیز افزایش **مقاومت به انسولین** است.

این اختلال ۶ تیپ دارد. شایعترین فرم MODY، تیپ دو آن است که در آن آنزیم گلوکوکیناز اختلال دارد.

تجویز **سولفونیل اوره‌ها** نسبت به تجویز متفورمین در این بیمار اولویت دارد چرا که با مهار کانال‌های پتاسیم ترشح انسولین را افزایش می‌دهند.

غربالگری DM تیپ دو

غربالگری شامل افراد زیر می شود:

I) **تمام افراد بالای ۴۵ سال بدون ریسک فاکتور** (و در صورت نرمال بودن FBS، تکرار آن **هر سه سال**)

نکته: چک **لیپید پروفایل** از سن ۲۰ سالگی انجام می‌شود و در صورت نرمال بودن هر ۵ سال یکبار تکرار خواهد شد.

II) **برای تمام افرادی که $BMI \geq 25$** دارند و همچنین یکی از عوامل خطر زیر را دارند، غربالگری از سنین پایین تر شروع می‌شود:

۱- سابقه فامیلی دیابت تیپ ۲ در پدر، مادر، خواهر یا برادر (فامیل درجه اول)

۲- زندگی بدون تحرک

۳- سابقه IGT یا IFG یا HbA1C بین٪۶/۴ - ۵/۷

۴- سابقه GDM یا $BP \geq {}^{140}/_{90}$ حتی با دارو

۵- **HDL < ۳۵ یا TG >۲۵۰ (LDL جز ریسک فاکتورها نیست) بطور کلی LDL بالا در دیابتی‌ها خیلی شایع نمی‌باشد.**

۶- سابقه PCOD (تخمدان پلی‌کیستیک) یا آکانتوزیس نیگریکانس (این افراد مقاومت به انسولین دارند.)

۷- سابقه بیماری قلبی عروقی مثل CVA یا تنگی عروق پا

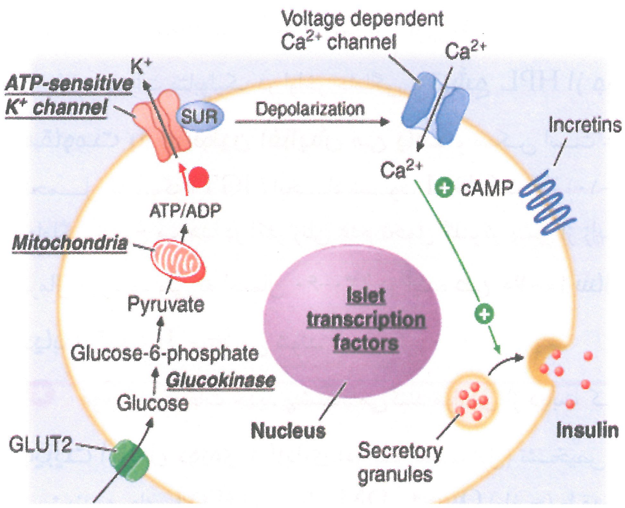
۸- نژاد و قومیت مثل سیاه پوست‌های آمریکایی و آسیایی تبارها

نکته مهم: اگر فرد >45 سال با ریسک فاکتورهای فوق مراجعه نماید و FBS نرمال داشت باید تکرار FBS برای وی به صورت **سالیانه** انجام شود.

مکانیسم بیوسنتز ترشح انسولین

انسولین در سلولهای بتای جزایر لانگرهانس ساخته میشود. ابتدا یک پیش ساز پلی پپتیدی (پره پرو انسولین) می باشد که به پروانسولین تبدیل می شود. **پروانسولین** دارای سه زنجیره پپتیدی A، B و C ساختمانی شبیه به IGF1,2 دارد **و تمایل ضعیفی** به گیرنده انسولین دارد . با جداشدن یک قطعه ۳۱ اسید آمینه ای از پروانسولین به نام پپتید C ، زنجیره های A و B باقی می مانند و انسولین به وجود می آید. **C –peptide فاقد فانکشن است، توسط کبد کمتر تجزیه می شود و نشانگر خوبی برای ترشح انسولین آندوژن است.** چون انسولین نیمه عمر کوتاهی دارد و به سرعت در کبد (٪۶۰ آن) و کلیه (٪۴۰ آن) از بین می رود، در نتیجه اندازه‌گیری ترشح روزانه‌ی آن امکان‌پذیر نمی‌باشد.

بنابراین برای مشخص کردن میزان ترشح اندوژن انسولین می توان C-peptide را اندازه گرفت. انسولین یک هورمون آنابولیک است و ذخیره سازی قند و ساخت چربی و پروتئین را تقویت می‌کند.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: http://www.accessmedicine.com

نکته: همزمان با ترشح انسولین از سلول‌های بتا ماده‌ای به نام آمیلین ترشح می‌شود. این ماده تا حدودی اثرات انسولین را تشدید می‌کند.

نحوه ترشح انسولین: وقتی قند خون بالا می رود (بالاتر از ۷۰) گلوکز توسط Glucose Transporter 2 وارد سلول های β می شود و توسط **آنزیم گلوکوکیناز** به فروکتوز تبدیل می گردد و طی چند مرحله ATP ایجاد می شود که **ATP کانال پتاسیم را می بندد.** بدین ترتیب پتاسیم از سلول خارج نمی گردد و با تجمع پتاسیم در سلول، کانال های ولتاژی که پتاسیم را با کلسیم مبادله می کنند فعال می شود **و کلسیم سلول افزایش** می یابد که سبب به حرکت درآوردن گرانول های حاوی انسولین به طرف غشاء و ورود انسولین به خون می گردد.

انسولین با تاثیر بر Glucose Transporter 4 موجود روی سلول‌های عضلانی و چربی ورود گلوکز به سلولها را تسهیل می کند. البته ورود گلوکز به برخی سلولها از جمله **مغز و سلولهای عصبی وابسته به انسولین نیست.**

نکته: از سلول‌های نورواندوکرین روده باریک به خصوص روده باریک پس از خوردن غذا موادی آزاد می‌شود که به مجموع آنها، اینکرتین‌ها گفته می‌شود. یکی از این مواد، ماده‌ای است به نام پپتید مشابه گلوکاگون (Glucagon like peptide) که پس از خوردن غذا، ترشح انسولین را تحریک و ترشح گلوکاگون را مهار می‌کند و به این ترتیب قند خون کاهش می‌یابد و زمانی ترشح انسولین را تحریک می‌کنند که قند خون از سطح ناشتا بالاتر باشد
گیرنده‌های مربوط به اینکرتین در سطح سلول‌های بتا قرار دارد. داروهای جدیدی ساخته شده‌اند که مشابه GLP هستند و در دیابت تیپ II استفاده می‌شود.

نکته: مکانیسم اثر داروهای **سولفونیل اوره** مهار کانال پتاسیمی سلولهای β است و به این ترتیب **ترشح انسولین را افزایش** میدهند. بنابراین برای اثر این داروها باید سلول‌های بتا سالم باشند. به همین دلیل است که بعد از چند سال از گذشت دیابت تیپ II دیگر سولفونیل اوره‌ها نیز اثری روی درمان ندارند چون اکثر سلول‌های بتا از بین می‌روند.

نکته: در MODY **تیپ ۲ آنزیم** glucokinase **اختلال** دارد.

اعمال انسولین شامل موارد زیر است:

۱- ورود گلوکز به سلول‌ها (با باز کردن گلوکز ترانسپورتر ۴)
۲- مهار لیپولیز و سنتز چربی
۳- مهار گلوکونئوژنز
۴- مهار گلیکوژنولیز و افزایش تولید گلیکوژن

تمام اعمال فوق باعث می‌شوند قند خون کاهش یابد. گلوکاگون دقیقا اثرات عکس انسولین دارد و باعث افزایش قند خون می‌گردد.

DM تیپ یک

DM تیپ I در نتیجه تعامل میان عوامل ژنتیکی و محیطی و ایمونولوژیک بوجود می‌آید که در نهایت سبب تخریب سلول‌های بتا پانکراس و کمبود انسولین می‌شوند. این افراد در بدو تولد تعداد سلول بتا نرمال دارند و بتدریج مقدار آن کم می‌شود.

فاکتورهای ژنتیکی: عمده‌ترین ژن تعیین کننده استعداد ابتلا به دیابت تیپ I، درناحیه HLA **کروموزوم ۶** واقع شده است. $HLA\text{-}DR_3$ و $HLA\text{-}DR_4$ در ایجاد بیماری نقش دارند. (اما اکثر افرادی که این HLA را دارند به DM تیپ I مبتلا نمی‌شوند).

نکته: هاپلوتیپ DQB10602 و DQA10102 سبب ایجاد **حفاظت در برابر DM تیپ I می‌شوند.**

نکته: برخی موارد DM1 فاقد هر گونه نشانگر ایمونولوژیک و شاخص ژنتیکی DM1 را هستند.

بروز همزمان DM تیپ یک در دو قلوهای تک تخمی ۶۰ – ۴۰٪ است (در تیپ دو احتمال بیشتر است). **اگر یکی از والدین دیابت تیپ ۱ داشته باشد احتمال ابتلای فرزند آنها به دیابت ۴-۳٪ است.** اگر یکی از خواهران یا برادران دیابت داشته باشد احتمال ابتلای فرزندان دیگر ۱۵-۵٪ است.

عوامل محیطی: مهمترین عامل محیطی، **بیماری های عفونی دوران کودکی** (کوکساکی ، سرخجه و سرخک) است که ارتشاح لنفوسیتی B در پانکراس و insulitis ایجاد می کند. **حساسیت به پروتئین شیر گاو (شیرخشک) و ترکیبات نیتروز اوره** (Fast Food) **استعداد ابتلا به دیابت تیپ ۱ را افزایش می‌دهد. اما هیچکدام از عوامل محیطی اثر قطعی اثبات شده ندارند. تحقیقات اخیر مقادیر پایین‌تر از حد نرمال ویتامین D را به عنوان عاملی مستعدکننده مطرح می‌کنند.**

◆ پاتوژنز:

لنفوسیت های B در اثر تحریک Tcellها، ICA (Islet cell Ab آنتی بادی ضد جزایر سلولهای β) تولید می کنند که باعث تخریب و فیبروز پانکراس می شود.

اما **تخریب** جزایر به کمک **لنفوسیت** T انجام می‌شود و اتوآنتی‌بادی‌ها در این زمینه نقشی ندارند.

در این بیماران مهمترین Ab ضد جزایر، آنتی بادی GAD **(گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز)** می باشد که در insulitis نقش دارد.

ارزش سنجش این Ab در فردی است که **سابقه فامیلی** DM تیپ یک دارد و سطح بالای Ab در وی، **احتمال بیشتر ابتلا به دیابت** را نشان می دهد . در این فرایند فقط سلول‌های بتا از بین می‌روند و سلول‌های آلفا و دلتا سالم می‌مانند.

نکته جدید: سرکوب ایمنی در هنگام تشخیص دیابت نوع I، روند کاهش تعداد و تخریب سلول‌ها B را آهسته می‌کند اما بی‌خطر بودن این مداخلات معلوم نشده است. سلول‌های بتا افراد مبتلا به DM تیپ I با افراد عادی فرقی ندارند و در کل سرکوب ایمنی نقشی در کاهش سرعت تخریب سلول‌های بتا ندارد.

نکته : اگر فردی ICA یا GAD مثبت باشد و GTT مختل داشته باشد، به احتمال **بیش از ۵۰٪** در ۵ سال آینده دچار DM1 می شود. حال اگر فقط ICA مثبت باشد با احتمال کمتر از ۲۵٪ دچار DM1 می شود. DM1 ممکن است با سایر بیماریهای اتوایمیون همراهی داشته باشد. این بیماری در حال حاضر قابل پیشگیری نیست.

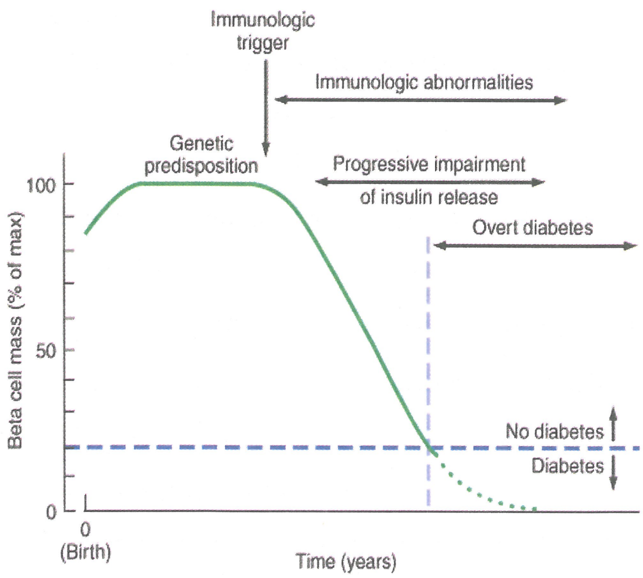
نکته: سلول‌های آلفا در دیابت نوع I مصون از حمله سیستم ایمنی هستند اما اختلال در آنها با افزایش گلوکاگون ناشتا و بعد از غذا ارتباط دارد.

نکته: آنتی‌بادی GAD در ۸۵٪ موارد DMI و ۱۰-۵٪ موارد DM II و ۵٪ موارد GDM و ۴-۳٪ موارد بستگان درجه اول DMI مثبت است. هنگامی که ۸۰-۷۰٪ تعداد سلول‌های بتا از بین رفت. علائم بالینی DM1 آشکار می‌شود و تعداد باقیمانده قادر به ترشح مقدار پایه انسولین است و در شرایط استرس فرد دچار هیپوگلیسمی می‌شود که همان دوره ماه عسل می‌شود.

نکته: آزمایش سنجش ICA می‌تواند در موارد زیر کمک کننده باشد:

۱- طبقه بندی نوع DM (تیپ I یا II)

۲- تشخیص افراد غیردیابتی که در معرض خطر ابتلا به DM تیپ I هستند.



(الگوی زمانی بروز DM_1)

نکات مربوط به پیشگیری از DM تیپ I:

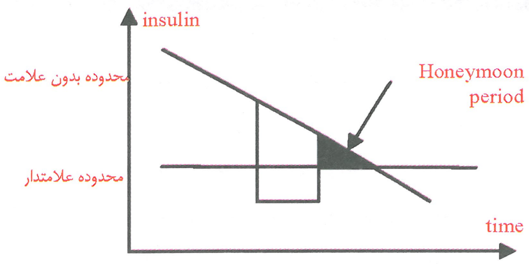
۱) تجویز انسولین به افرادی که در معرض خطر زیادی برای ابتلا به DM تیپ I قرار دارند نمی‌تواند از بروز دیابت جلوگیری کند.

۲) در بیماران مبتلا به نوع I دیابت که بیماری آنها تازه شروع شده است درمان با آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد CD3 یا یک واکسن ضد GAD و یا آنتی‌بادی منوکلونال ضد لنفوسیت B می‌تواند سبب آهسته شدن روند کاهش سطح پپتید C گردد. ولی نمی‌تواند از بروز DM1 جلوگیری کند.

Honeymoon period

در بچه های مبتلا به DM تیپ یک دیده می شود. این بیماران به تدریج با افت انسولین علامت دار می شوند. در مرحله ای پیش از کاهش انسولین در حد بروز علائم ، ممکن است بیمار به دنبال یک اختلال حاد، نیازش به انسولین افزایش یابد (سوختگی، پنومونی) و دچار هیپر گلیسمی گردد که با رفع استرس افزایش نیاز به انسولین برطرف میگردد و سیر طبیعی دنبال می شود. این مدت کوتاه (بین نیاز به انسولین به دلیل استرس حاد و نیاز دائمی به انسولین) به دلیل سیر تخریب سلول‌های β است و در طی آن بیمار نیاز به انسولین ندارد، که Honeymoon نامیده می‌شود.

یک مثال دیگر برای Honey moon زمانی است که برای یک کودک مبتلا به DM نوع یک انسولین آغاز می‌شود و با شروع انسولین بعد از گذشت چند ماه، بار گلوکزی سلول‌های بتا کم شده (گلوکز توکسیسیته کاهش می‌یابد) و باکاهش down regulation سلول‌های بتا کمی احیا شده و مدت کوتاهی شروع به ترشح انسولین می‌کنند اما این زمان موقت است و با تخریب سلول‌های بتا بیمار مجدد به انسولین نیاز پیدا می‌کند.



DM تیپ دو

بسیار شایع است. ۴ اختلال عمده در فیزیوپاتولوژی DM نوع ۲ نقش دارد: پاتوفیزیولوژی DM2 در بین اقوام مختلف متفاوت است مثلا در کشورهای لاتین مقاومت به انسولین و در آسیائی‌ها اشکال در سلول بتا زیادتر است و یا در برخی بیماران DM2 مخصوصا افراد چاق احتمال سیروز کتوز و در افراد لاغر مقاوم به بروز کتوز هستند.

۱- ایجاد مقاومت به انسولین پس از رسپتور (شایعترین علت) پس سطح انسولین خون بالاتر از نرمال است.
۲- افزایش تولید گلوکز توسط کبد
۳- کاهش نسبت تولید انسولین نسبت به سطح قند خون
۴- در این بیماران اختلال در متابولیسم چربی نیز ایجاد می‌گردد.

نکته مهم: **اولین علامت آزمایشگاهی** در این بیماران، **عدم تحمل گلوکز (IGT) است که با بالا بودن قند خون Postprandial (پس از غذا) مشخص می‌گردد**، یعنی بیمار مقاومت به انسولین دارد.

در ابتدا تحمل گلوکز در حد طبیعی باقی می‌ماند چون سلول‌های بتا در ابتدا با افزایش ترشح انسولین این مشکل را رفع می‌کنند. با پیشرفت بیماری، جبران کافی نخواهد بود و IGT بروز می‌کند و BS بعد از غذا بالا می‌رود. با افت بیشتر ترشح انسولین FBS هم بالا می‌رود.

بنابراین در DM2 علیرغم بالا بودن سطح انسولین خون چون مقاومت وجود دارد اولین تست مختل بالا رفتن قند پس از غذا است و بتدریج ترشح انسولین کم شده و تولید گلوکز توسط کبد بالا می‌رود و بدنبال آن FBS زیاد می‌شود.

نکته سوالی: علت IGT مقاومت به انسولین و علت FBS بالا افزایش تولید گلوکز توسط کبد است و علت اصلی مقاومت به انسولین نقایص پس از گیرنده‌های انسولینی در بافت‌های عضلانی و چربی می‌باشد.

نکته جالب این است که سایر مسیرهای انسولینی مثل رشد و تمایز سلولی و یا اثرات میتوژنی انسولین سالم باقی می‌مانند و این موارد مسئول ایجاد عوارض هیپرانسولینمی و مزمن دیابت هستند.

ریسک فاکتورهای DM نوع II:

۱) مهمترین ریسک فاکتور DM II، چاق است. (۸۰٪ یا بیشتر از مبتلایان به دیابت تیپ II هستند)

چاقی تنهای سبب افزایش چربی سفید یا احشائی می‌شود که خود می‌تواند سبب عوارض زیر شود:

۱. **افزایش سطح adipokine**: که مجموع عوامل پیش برنده التهاب هستند مثل TNFα و CRP و IL6 و resistin این عوامل سبب :
a- افزایش تولید FFA از بافت‌های چربی می‌شوند که نقش مهمی در مقاومت پس از گیرنده انسولین دارد
b- افزایش تولید گلوکز توسط کبد
c- اختلال در ترشح انسولین

۲. **کاهش ترشح adiponection از بافت‌های چربی**: این پپتید نقش مهمی در افزایش حساسیت بافتها به انسولین دارد و پس از صرف غذا در خون بالا می‌رود ولی در چاقی مقدار آن کم می‌شود

نکته: دیده شده که در زمان شروع DM2 سلول‌های بتا در حدود ۵۰٪ از فعالیت خود را از دست داده‌اند و در DM2 طول کشیده تا ۵۰٪ توده سلول بتا از بین می‌رود این اختلال می‌تواند بدلیل مسمومیت سلول‌های بتا در اثر گلوکز بالا (Glucostoxicity) و یا FFA بالا (Lipo Toxicity) باشد.

نکته: معمولا چاقی در کنار التهاب، مخصوصا التهاب خفیف (Low grade) در بروز DMII نقش اصلی را دارند.

نکته: در اثر مقاومت به انسولین در بافت‌های چربی لیپولیز و آزاد شدن FFA زیاد می‌شود و بدنبال آن تولید VLDL که همان TG خون است از این FFA ها در کبد زیاد شده و انباشته می‌شود و سبب کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) می‌شود و بدنبال آن مقدار LDL زیاد و HDL کم می‌شود.

به علت همین مکانیسمِ ترشح لپتین در افراد چاق، اگر بیماری که ریسک فاکتور DM تیپ II دارد وزن خود را کاهش دهد می‌تواند تا حدودی از بروز DM تیپ II پیشگیری کند. چون با کاهش وزن ترشح لپتین از سلول‌های چربی کاهش می‌یابد.

۲) در DM تیپ ۲ ، **وراثت** نقش بیشتری نسبت به دیابت تیپ ۱ دارد. در دوقلوهای تک تخمی وقتی یکی مبتلا است، احتمال ابتلای قل دیگر ۹۰-۷۰٪ است و اگر هر ۲ والد درگیر باشند، احتمال ابتلای فرزند ۴۰٪ است.

حالات مقاومت به انسولین

۱) سندرم X یا سندرم متابولیک :

یک اختلال بسیار شایع است و ۴۰٪ مردم آمریکا به آن مبتلا هستند .
علائم آن عبارتند از:

- مقاومت به انسولین (IFG یا IGT یا DMII)
- فشار خون بالاتر از 140/90
- دیس لیپیدمی (TG ↑ و HDL ↓)
- سابقه بیماری‌های عروق مغز و قلب و عروق محیطی
- چاقی مرکزی (نسبت دور شکم به دور باسن در مردان بالاتر از یک و در زنان بالاتر از ۰/۶)

بروز IHD و استئوآرتریت زانو و دست در این بیماران شایعتر است.

۲) آکانتوزیس نیگریکانس :

یکی از علائم مهم مقاومت به انسولین است و به صورت ضایعات قهوه‌ای تیره تا سیاه و مخملی در ناحیه زیر بغل و کشاله ران دیده می شود (در سایر بیماری ها هم دیده می شود مثل سرطان معده). این ضایعات با **کاهش وزن از بین** می‌روند.



۳) Polycystic Ovarian Disease (PCOD):

خانم های چاق با عدم تخمک گذاری و هیرسوتیسم هستند که احتمال بالای ابتلا به DM تیپ دو دارند. **با مصرف داروهایی که مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهند مثل متفورمین یا تیازولیدیندیون، می‌توان DM و عدم تخمک‌گذاری آنها را درمان کرد.**

۴) lypodystrophy :

این گروه از بیماری‌ها با پاتوفیزیولوژی خاص خود باعث آتروفی بافت‌های چربی بدن شده و در پی آن مقاومت به انسولین و افزایش شدید میزان TG را به همراه دارند.
این بیماری‌ها معمولا همراه با آکانتوزیس نیگریکانس، استئاتوز کبدی و همین طور هیپرتری گلیسریدمی شدید همراهی دارند. لپتین نوترکیب انسانی به عنوان درمان استفاده می‌شود.

◆ پیشگیری از دیابت نوع ۲:

DM II قابل پیشگیری است ولی DM I با توجه به ماهیت اتوایمیون قابل پیشگیری نیست.
معمولا هنگامی که افراد در مرحله pre-diabetic تشخیص داده می‌شوند و اقدامات مناسب برایشان انجام می‌گیرد، دچار عوارض طولانی مدت کمتری خواهند بود.
از روش‌هایی که برای پیشگیری استفاده می‌شود موارد زیر را می‌توان نام برد:

۱- **کاهش وزن: بهترین روش پیشگیری از دیابت تیپ ۲ کاهش وزن است.** ۱۰٪ کاهش وزن خطر بیماری‌های کاردیوواسکولر و آترواسکلروز را کم می‌کند و ۲۰-۱۵٪ کاهش وزن، به کنترل بهتر و درمان دیابت تیپ ۲ کمک می‌کند. کاهش وزن باعث کاهش ترشح لپتین و اینترلوکین‌ها می‌شود.
با تغییر اساسی در شیوع زندگی مثل رژیم غذایی+ ورزش به مدت ۳۰ دقیقه ۵ روز در هفته دیده شده می‌توان به میزان ۵۷٪ از بروز دیابت DM2 جلوگیری در حالی که این غدد در مورد متفورمین ۳۷٪ است.
لطفا دقت کنید ذکر شده از بروز دیابت جلوگیری می‌کند نه سبب بهبود دیابت می‌شوند پس بهترین اقدام در پیش‌گیری از DM2 در افراد مستعد کدام است؟ **جواب:** کاهش وزن+ افزایش فعالیت جسمی

۲- **ورزش:** روزانه **۳۰ دقیقه ورزش** برای **۵ روز در هفته**، به طور مداوم ریسک بیماری‌های DM تیپ ۲ را کم می‌کند. این ورزش باید بتواند حداقل ۲۵٪ ضربان قلب را افزایش دهد تا تأثیر داشته باشد و نیز به صورت مداوم تکرار شود. ورزش روزانه ۲۰ دقیقه برای ۴ روز در هفته به طور مداوم، ریسک بیماری‌های کاردیوواسکولار را کاهش می‌دهد.
ورزش مداوم می‌تواند باعث افزایش ورود گلوکز به داخل سلول‌های عضلانی بدون نیاز به انسولین شود.

۳- **استفاده از داروها:**

a. **متفورمین** (دوز پیشگیری 500-1000mg در روز): کاهش وزن و کاهش لیپید و کاهش Glucose ایجاد کرده و مقاومت به انسولین را نیز می‌کاهد، اما **با کمترین ریسک هیپوگلیسمی همراه است و ریسک بیماری‌های کاردیوواسکولار و آترواسکلروز را نیز کاهش می‌دهد.**

b. **آکاربوز:** عوارض زیادی دارد (نفخ و دل درد)

c. **تیازولیدون دیون‌ها** (باید تست‌های قلبی، کبدی و کلیوی مرتب انجام شود) و تغییر دهنده های مسیر گیرنده GLP1

d. **Orlistat (ونوستات):** با **مهار لیپاز پانکراسی از جذب TG جلوگیری کرده** و باعث کاهش وزن می‌شود، اما **استئاتوره** ایجاد می‌کند. احتمال سنگ کیسه صفرا را نیز افزایش می‌دهد.

توجه: در مورد انجام درمان دارویی ذکر شده در بالا برای افراد پره‌دیابتیک، همچنان اختلاف نظر وجود دارد فقط در یک حالت ADA (انجمن دیابت آمریکا) اجازه استفاده از متفورمین (نه باقی داروها) را صادر کرده است و آن **فردی است که هم IFG و هم IGT دارد و همچنین بسیار high risk برای ابتلا و پیشرفت به سمت DM هست. افراد بسیار high risk شامل:**

۱- **سن زیر ۶۰ سال دارند**

۲- **چاق هستند (BMI > ۳۵)**

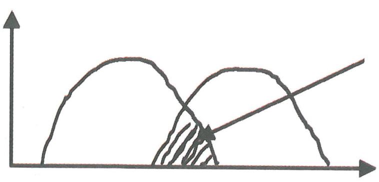
۳- **سابقه GDM در زنان**

نکته: افرادی که IGT یا IFG یا HbA1C بین ۵/۷ تا ۶/۴ دارند باید سالیانه پایش شوند.

Ketose prone DM II:

نوعی از دیابت نوع ۲ است که بیماران مبتلا تمام مشخصات DM II را دارند، **ولی می‌توانند در سیر بیماری دچار DKA شوند.** ولی برای درمان همچنان به داروهای خوراکی نیاز دارند. اینها **فاقد آنتی‌بادی‌های اتوایمیون** هستند.

این حالت مرز مشترک بین DM II و DM I می‌باشد.



Latent autoimmune Diabetes of adult

۱۰-۵٪ موارد DM2 هستند افرادی هستند که تمام خصوصیات DM II را دارند، اغلب سن کمتر از ۵۰ سال دارند و BMI آنها طبیعی یا کمی بالا است.

سابقه شخصی و خانوادگی ابتلا به سایر بیماری‌های خودایمنی را نیز دارند ولی در خون آنها، **اتو آنتی‌بادی‌های ICA (Islet Cell Ab) وجود دارد.** سابقهٔ خانوادگی DM I در این بیماران بیشتر است. **معمولاً در طی ۵ سال نیاز به تجویز انسولین پیدا می‌کنند و از بیماران تیپیک DM2 لاغرتر هستند**

دیابت نوع MODY :

عامل کمتر از ۵٪ موارد DM2 هستند تا کنون ۶ نوع آن شناخته شده است که به علت بروز جهش AD در ژن‌های گلوکوکیناز یا فاکتورهای نسخه برداری رخ می‌دهند.

تظاهرات و مشخصات برخی انواع آن به صورت زیر است:

- **Mody 2** : دارای هایپرگلیسمی خفیف تا متوسط هستند که پایدار است و به داروهای خوراکی کاهش دهنده قند پاسخ نمی‌دهد.
- **Mody 3:** دچار کاهش پیشرونده کنترل قند خون می‌شوند اما به سولفونیل اوره‌ها پاسخ می‌دهند.
- **Mody 4:** نادر است و به علت بروز جهش در IPF-1 ایجاد می‌شود که در تکامل پانکراس و تنظیم نسخه‌برداری از ژن انسولین نقش دارد
- **Mody 5:** دچار کاهش پیشرونده ترشح انسولین و افزایش مقاومت کبد به انسولین می‌شوند و به درمان با انسولین نیاز دارند و به سولفونیل اوره پاسخ نمی‌دهند.

نکته: اندازه‌گیری سطح انسولین یا پپتید C نمی‌تواند DM1 را از DM2 افتراق دهد ولی پایین بودن سطح پپتید C نیاز بیمار به انسولین را اثبات می‌کند.

دیابت گذرا یا پایدار نوزادی:

قبل ۶ ماهگی آغاز می‌شود. ممکن است به علت چند جهش ژنتیکی ایجاد شود:

مثل:

۱- جهش در زیر واحدهای کانال K حساس به ATP

۲- جهش در ژن انسولین

اغلب برای **درمان به انسولین نیاز دارند** اما ممکن است به سولفونیل اوره‌ها نیز پاسخ دهند. یک نکته مهم دیگر در مورد دیابت پایدار نوزادی، **همراهی برخی اختلالات نورولوژیک** با آن است.

عوارض حاد دیابت

شامل DKA و non ketotic hyperosmolar state است

A) DKA (دیابتیک کتواسیدوز)

در مبتلایان به 2 یا DM1 که $BS \geq 300$ دارند باید از نظر بالینی و وضعیت هیدراتاسیون و هوشیاری ارزیابی شوند و یا این سطح قند + وجود علائم تهوع، استفراغ یا درد شکمی حتما باید سطح کتون بخصوص سطح بتا هیدروکسی بوتیرات خون چک شود.

DKA در **دیابت تیپ ۱ شایع** است. البته DKA در DM2 که اغلب چاق هستند هم دیده می‌شود. **در آن، هورمون‌های Counter regulatory (به ویژه گلوکاگون) بالا هستند و انسولین هم برای مقابله با اثرات آنها وجود ندارد.** پس گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز زیاد است ولی گلوکز مصرف نمی شود و به همین علت **قند خون بالا** میرود . قند خون بالا، باعث دیورز و به دنبال آن **دهیدراتاسیون** می‌شود. به علت فقدان انسولین، لیپولیز رخ می دهد و **کتون بادی (بتا هیدروکسی بوتیرات، استواستات، استون)** تولید میگردد که اسیدی است و سبب **اسیدوز و کاهش HCO_3^- و افزایش AG** (آنیون گپ) می شود. **در این گروه حتماً کتون خون یا ادرار مثبت است.** در **۲۰-۲۵٪ موارد، DKA می تواند تظاهر اولیه DM1 باشد**

علت اسیدوز در DKA دو چیز است :

1. **که از همه مهمتر است مصرف بیکربنات**
2. **افزایش تولید اسیدلاکتیک**

◆ علائم بالینی DKA :

پلی اوری، دهیدراتاسیون، تاکی پنه، تاکی کاردی، تهوع و استفراغ، درد شکم، تنفس کوسمال و وجود بوی زننده در تنفس بیمار (به علت اسیدوزمتابولیک و افزایش کتون)، لتارژی و افت هوشیاری(در موارد وخیم). ادم مغزی خصوصا در کودکان

نکته : تهوع و استفراغ غالباً در DKA واضح است و وجود آن در بیمار دیابتی لزوم ارزیابی آزمایشگاهی را می طلبد.

نکته : شایعترین عامل آشکارساز DKA افزایش نیاز به انسولین است، مثلاً **در طی یک عفونت یا یک بیماری همزمان و باید حتما بدنبال عفونت گشت حتی اگر بیمار تب نداشته باشد. از علل دیگر مصرف نکردن انسولین می‌باشد.**

◆ علائم آزمایشگاهی DKA:

عبارتند از: لکوسیتوز، اسیدوزمتابولیک با آنیون گپ بالا، مثبت شدن کتون خون و ادرار، **آمیلاز بالای سرم** (با منشا **غدد بزاقی** است).
میزان توتال سدیم، پتاسیم،کلسیم، منیزیم پایین است، ولی **پتاسیم سرم** می تواند **طبیعی تا بالا** باشد، چون به ازای هر ۰/۱ افت PH، پتاسیم ۰/۶ افزایش می یابد. **سدیم سرم** نیز پایین است چون به ازای هر 100mg افزایش قند، سدیم ۱/۶ واحد کمتر نشان داده می شود. **پس اگر سدیم سرم نرمال باشد، نشان دهنده دهیدراتاسیون شدید است.**

سایر علائم آزمایشگاهی: **هیپرتری گلیسیریدمی** و هیپرلیپوپروتئینمی و **افزایش آمیلاز سرم** و **CRP بالا** می‌باشد. افزایش آمیلاز می‌تواند مطرح کننده **پانکراتیت** باشد، ولی معمولا ناشی از **غدد بزاقی** می‌باشد و در صورت شک به پانکراتیت باید لیپاز سرم را اندازه‌گیری کرد (در DKA هم مانند پانکراتیت، تهوع، استفراغ و درد شکمی داریم)

مقادیر آزمایشگاهی در کتواسیدوز دیابتی (DKA) و وضعیت هیپراسمولار هیپرگلیسمیک (HHS) (مقادیر معمول در هنگام تظاهر اختلال)

	DKA	HHS
گلوکز (mg/dl)mmol/L	۱۳/۹–۳۳/۳ (۲۵۰–۶۰۰)	۳۳/۳–۶۶/۶(۶۰۰–۱۲۰۰)
سدیم meq/l	۱۲۵–۱۳۵	۱۳۵–۱۴۵ (به علت دهیدراتاسیون شدیدتر)
پتاسیم	طبیعی تا ↑	طبیعی
منیزیم	طبیعی	طبیعی
کلر	طبیعی	طبیعی
فسفات	طبیعی	طبیعی
کراتینین	↑ اندکی	↑ متوسط
اسمولالیته mosm/ml	۳۰۰–۳۲۰	۳۳۰–۳۸۰
کتون‌های پلاسما	++++	+/ −
بی‌کربنات سرم meq/l	<15meq/l	طبیعی تا اندکی ↓
pH شریانی	۶/۸–۷/۳	>۷/۳
PCO2 شریانی mmHg	۲۰–۳۰	طبیعی
شکاف آنیونی $[Na-(Cl+HCO_3)]$	↑	طبیعی تا اندکی ↑

تظاهرات کتواسیدوز دیابتی

علائم:
تهوع/ استفراغ، تشنگی/ پلی‌اوری، درد شکمی، تنگی نفس

حوادث آشکار ساز
تجویز ناکافی انسولین، عفونت (پنومونی/ UTI/ گاستروانتریت/ سپسیس)
انفارکتوس (مغزی، کرونری، مزانتریک، محیطی)، داروها (کوکائین)، حاملگی

یافته‌های فیزیکی
تاکی کاردی، دهیدراسیون/ هیپوتانسیون، تاکی‌پنه/ تنفس کوسمال/ دیسترس تنفسی، حساسیت شکمی (ممکن است شبیه به پانکراتیت حاد یا شکم جراحی باشد)، لتارژی/ خمودگی/ ادم مغزی/ احتمالا کوما

سؤال: کدام معیار زیر در DKA نشاندهنده دهیدراتاسیون شدیدتر است؟

الف) PH کمتر
ب) قند بالاتر
ج) سدیم نرمال سرم
د) پتاسیم نرمال سرم

جواب: ج

نکته: سطح Cr خون به علت دهیدراتاسیون می‌تواند بالا برود، ولی از طرف دیگر به علت تداخل ناشی از استواستات ممکن است Cr سرم به صورت کاذب افزایش یابد.

◆ کرایتریای تشخیص DKA:

عبارتند از:

۱) قند بالا معمولاً **بیش از ۲۵۰** (در اطفال بیش از ۳۰۰)
۲) PH<7.25 (مهمترین کرایتریا برای DKA)
۳) کتون خون و ادرار مثبت
۴) $HCO_3^-<15$

توجه: برخی کتون را جزء کرایتریا محسوب نمی‌کنند و به جای آن بی‌کربنات را می‌آورند.

نکته : اگر بیماری **کاپتوپریل یا پنی سیلامین** مصرف کند، کتون ادراری، مثبت کاذب می‌شود. (مخصوصاً در دیابت تیپ ۲ باید این نکته را در نظر داشت) در این موارد بهتر است **بتاهیدروکسی بوتیرات** پلاسما اندازه‌گیری شود.

با درمان مناسب بتا هیدروکسی بوتیرات به استواستات تبدیل می‌شود. این امر باعث می‌شود تست کتون ادرار بیشتر مثبت شود. بنابراین **مثبت‌تر شدن کتون ادرار الزاما به معنای عدم پاسخ درمانی نیست و حتی می‌تواند نشانه بهبود علائم نیز باشد.** کتونمی اغلب یک یافته‌ی ثابت در DKA است.

نکته: شدت اسیدوز و میزان هیپرگلیسمی ضرورتا ارتباط نزدیکی با هم ندارند. در DKA بتا هیدروکسی بوتیرات ۳ برابر بیشتر از استواستات سنتز می‌شود.

تشخیص افتراقی DKA:

۱- کتوز ناشی از گرسنگی

۲- کتواسیدوز الکلی که در این حالت مقدار بیکربنات بالای 15meg/l است.

نکته: در افراد مبتلا به دیابت، قند بالای ۲۵۰، اندیکاسیون بررسی کتون ادراری با شک به DKA است.

درمان DKA : (بطور خلاصه KISS !)

قبل از شروع درمان حتما باید تلاش برای شناسایی عامل آغازگر DKA نیز انجام شود.

۱) تجویز سرم (S):

اولین قدم تجویز سرم است. در ۳-۱ ساعت اول ۳-۲ لیتر **نرمال سالین** می دهیم. (15-20cc/kg در ساعت)

نکته: در صورتی که همراه با DKA سدیم سرم بالا باشد (Na>150)، باید بجای N/S از half saline استفاده کرد، چون محتوای سدیمِ نرمال سالین بالاست (البته این مورد بیشتر در NKHSS صدق می‌کند).

سرم نیم سالین، سدیم و کلری معادل ۷۷ meq/lit دارد ولی نرمال سالین ۱۵۴ meq/l سدیم و کلر دارد. بعد از آن، سرم نیم سالین ابتدا ۵۰۰-۲۵۰ mL/h به مدت ۴-۳ ساعت و سپس با سرعت cc / h ۲۵۰-۱۵۰ تجویز می کنیم.

ادامهٔ تجویز نرمال سالین باعث افزایش سطح Cl^- خون و **تشدید اسیدوز** (exchange با HCO_3^-) می‌شود. (به همین دلیل می‌توان از ابتدا به جای N/S از سرم رینگرلاکتات هم استفاده کرد)

همزمان با سایر اقدامات ، وقتی قند به ۲۵۰ رسید، داخل سرم نیم نرمال، قند هم اضافه می کنیم تا سطح قند بین ۲۰۰-۱۵۰ باقی بماند.

توجه: هدف از درمان DKA نرمال کردن قند نیست، بلکه هدف، نرمال کردن PH است. قند می دهیم تا بتوانیم انسولین بدهیم تا PH طبیعی شود. معیار خارج شدن بیمار از DKA، طبیعی شدن PH است . همانطور که گفته شد کتون ادراری با درمان موفق افزایش می یابد، زیرا بتاهیدروکسی بوتیرات که یک نوع کتون است و در ادرار دفع نمی گردد، به تدریج به استواستات که قابل دفع در ادرار است تبدیل می شود.

پس کتون ادرار معیار خوبی برای ارزیابی درمان موفق نمیباشد. همچنین باید توجه داشت که اسیدوز و کتوز با سرعتی کمتر از هایپرگلیسمی کاهش می‌یابند.

۲) تجویز انسولین (I) :

ابتدا IU/kg ۰/۱ انسولین رگولار به صورت Stat وریدی تجویز می کنیم و سپس IU/kg/h ۰/۱ انفوزیون وریدی می کنیم، **تا PH نرمال شود.** با برطرف شدن اسیدوز و مقاومت به انسولین، سرعت انسولین را به (۰/۰۲-۰/۱) واحد به ازای هر کیلوگرم در ساعت کاهش می‌دهیم **(بنابراین کاهش سرعت انفوزیون انسولین به اسیدوز بستگی دارد تا هیپرگلیسمی). با تجویز سرم و انسولین در هر ساعت بین mg ۱۰۰-۷۰ قند کاهش می یابد.** (البته کاهش هایپرگلیسمی دریک یا ۲ ساعت اول بیشتر است که به خاطر افزایش حجم مایعات بدن است)

اثر تجویز سرم در کاهش قند خون نسبت به تجویز انسولین بیشتر است. اگر با وجود تجویز مایع کافی **کاهش قند** بعد از ۴-۲ ساعت کمتر از این میزان بود، نشانه مقاومت به انسولین است، پس دوز **انسولین را به تدریج افزایش** می دهیم (۲ تا ۳ برابر).

به محض این که بیمار قادر به خوردن (pH>7.3) باشد، باید از انسولین با اثر متوسط یا طولانی استفاده کرد و امکان همپوشانی آن را با **تزریقات زیر جلدی انسولین رگولار** فراهم کرد.

در حملات خفیف DKA می‌توان از انسولین زیر جلدی هم استفاده کرد.

نکته: اگر $K<3.3$ بود انسولین نمی‌دهیم

۳) تجویز پتاسیم (K):

در DKA ذخایر پتاسیم تخلیه می‌شود به طور متوسط میزان کمبود حدود 3-5meq/kg است.

شرایط تجویز پتاسیم عبارتند از :

۱- **بیمار باید ادرار داشته باشد .**

۲- **BUN و Cr نرمال باشد .**

۳- **تغییرات ECG نداشته باشد.**

در شروع درمان ۳حالت داریم :

A. اگر پتاسیم زیر ۳/۳ باشد یا بی‌کربنات تجویز شده باشد: ابتدا انسولین نمی دهیم، چون سطح پتاسیم را به علت شیفت به داخل سلولها کاهش می دهد. به همراه مایع، **۴۰-۸۰ meq/l پتاسیم** می دهیم تا به بالای ۳/۵ برسد و سپس انسولین تجویز می کنیم.

B. اگر پتاسیم ۵/۲ - ۳/۳ باشد :

انسولین می دهیم و به هر لیتر مایع **۲۰ – ۴۰ meq پتاسیم** اضافه می کنیم. (حدود 10meq در ساعت ولی در لیتر اول مایع، پتاسیم تجویز نمی‌کنیم و پس از انجام EKG و مطمئن شدن از برقراری جریان ادرار در بیمار پتاسیم تجویز می‌شود.)

اگر پتاسیم کم بدهیم خطرناک است،چون با بهبود اسیدوز ، پتاسیم به داخل سلول شیفت پیدا می کند و هیپوکالمی و arrest ممکن است ایجاد شود.

C. اگر پتاسیم بالای ۵/۲ باشد :

انسولین می دهیم تا پتاسیم به زیر ۵/۲ برسد (ولی در ابتدا پتاسیم نمی دهیم).

نکته: اگر پتاسیم کمتر از ۳/۵ باشد یا مجبور باشیم بی‌کربنات بدهیم، باید همراه هر لیتر مایع از دوز بیشتر پتاسیم استفاده کنیم (40-80meq/l).

۴) تجویز بیکربنات سدیم (S) :

تقریبا جایگاهی ندارد، چون نارسایی قلب را تشدید می کند و رها شدن اکسیژن از هموگلوبین را در مجاورت بافت کاهش می‌دهد و باعث وخیم شدن هیپوکسی بافتی می‌شود.

تنها اندیکاسیون تجویز آن اسیدوز شدید (7>PH) است.

دوز تجویزی بی‌کربنات سدیم 50mmol/L است در ۲۰۰ سی سی آب استریل همراه با 10meq/lit کلرید پتاسیم طی ۲ ساعت تا زمانی که PH بالای ۷ شود.

نکته: **اگر فسفات سرم کمتر از 1mg/dl (0.32mmol/L) باشد، باید جایگزین شود و در ضمن مراقب میزان Ca^{2+} سرم و mg^{2+} هم باید باشیم.**

نکات:

- هر گاه نیاز به تجویز بی‌کربنات باشد باید دوز تجویز پتاسیم را افزایش دهیم چون با اصلاح اسیدوز پتاسیم به داخل سلول شیفت پیدا می کند.
- در DKA حدود ۵-۳ لیتر کمبود مایع وجود دارد و این کمبود مایع باید به تدریج جبران شود.
- وقتی قند بیمار به مقدار هدف یعنی ۲۵۰-۱۵۰ رسید و pH نرمال شد و بیمار قادر به خوردن شد، باید انسولین IV قطع شود و می‌توان انسولین طولانی اثر را شروع کرد.

نحوه محاسبه دوز انسولین پس از خروج از فاز اسیدوز:

۱- کل انسولین مورد نیاز را محاسبه کرده و ۶۰٪ آن را طی ۲۴ ساعت تجویز می‌کنیم.

۲- روش دوم: 0.4-0.5 IU/kg در روز

نکته: در طول درمان DKA اندازه‌گیری **گلوکز خون هر ۲-۱ ساعت، الکترولیت‌ها (به ویژه K^+ ، بی‌کربنات ، فسفات) و شکاف آنیونی هر ۴ ساعت در ۲۴ ساعت اول درمان و بررسی V/S هر ۴-۱ ساعت** صورت می‌گیرد.

بیمار مبتلا به DKA اگر **PH < ۷** داشته باشد یا **هوشیار نباشد، باید در ICU بستری گردد.**

اقدامات لازم بعد از بهبود DKA که باید مریض انجام دهد شامل موارد زیر است:

۱- چک مرتب قند خون

۲- اندازه‌گیری کتون ادراری اگر قند خون بالای ۳۰۰ شد

۳- نوشیدن مایعات کافی جهت حفظ مایعات بدن

۴- ادامه مصرف یا افزایش دوز انسولین

۵- در صورت بروز استفراغ مداوم یا دهیدراسیون یا افزایش قند کنترل نشده به پزشک مراجعه کند.

مرگ ومیر DKA کمتر از ۱٪ است. در بچه ها شایعترین علت مرگ **ادم مغز** است که ناشی از دادن سریع و زیاد مایع است. علائم ادم مغز شامل سردرد، تهوع و استفراغ و یک دوره بهبودی نسبی و بدتر شدن مجدد، آنیزوکوریا، تشنج و کوما می باشد. درمان شامل تجویز مانیتول، انتوباسیون و هایپرونتیلاسیون است. عوارض DKA از جمله ادم مغزی در کودکان شایعترند. سایر عوارض DKA عبارتند از: GIB , ARDS

(HHS) Hyperglycemic Hyperosmolar State(B

این اختلال بیشتر در DM II بروز می‌کند، چون در این نوع دیابت انسولین در خون بیمار وجود دارد، بنابراین لیپولیز در این افراد اتفاق نمی‌افتد و کتون تولید نمی‌شود (اگر میزان کمی کتون تولید شود ثانویه به گرسنگی است نه لیپولیز). **چون کتون تولید نمی‌شود، پس اسیدوز نیز اتفاق نمی‌افتد و بی‌کربنات پایین نیست.**

این اختلال اغلب در افراد مسن مبتلا به DM تیپ دو که تنها هستند و داروهایشان را مصرف نکرده اند و مایعات هم مصرف نکرده اند، رخ می دهد.

گاه زمینه عفونت یا بیماری دیگری نیز دارند. مرگ و میر این حالت زیاد است و باید علل ثانویه بررسی شود.

بیمار تیپیک HHS : فرد مسن مبتلا به DM II است که چند هفته مبتلا به پلی اوری،کاهش وزن و کاهش تغذیه اورال بوده و به تدریج دچار خواب آلودگی و کوما شده است. علت زمینه ساز آن یک عفونت مثل پنومونی، سپسیس یا MI می باشد.

کرایتریای تشخیصی فرم شدید HHS:

۱- قند >۱۰۰۰ mg/dl

۲- اسمولاریته سرم > ۳۵۰

۳- ازوتمی پره‌رنال

نکته : بیماران دچار HSS بعلت دیورز شدید ناشی از هایپرگلیسمی و عدم مصرف مایعات **به شدت دهیدراته هستند** و حجم مایع مورد نیاز آنها به **۱۰-۹** لیتر می رسد که علت آن کمبود نسبی انسولین و مصرف ناکافی آب است.

مقایسه یافته های آزمایشگاهی DKA و HHS:

۱- **سطح گلوکز خون** در DKA بین ۶۰۰ – ۲۵۰ است ولی در HHS بین ۱۲۰۰ – ۶۰۰ است. (به علت مقاومت به Ins)

۲- **سطح سدیم سرم** در DKA بین ۱۳۵ – ۱۲۵ است ولی در HHS بین ۱۴۵ – ۱۳۵ است. در حالت عادی به ازاء هر ۱۰۰ میلی گرم افزایش قند خون، سطح سدیم سرم ۱/۶ کاهش می یابد ولی در HHS به علت دفع بسیار زیاد آب سطح سدیم تقریباً طبیعی می ماند.

۳- **میزان دفع مایع** در DKA بین ۶-۳ لیتر، ولی در NKHHS این عدد بین ۱۰-۹ لیتر است.

۴- **سطح پتاسیم سرم** DKA نرمال تا بالا است، ولی در HHS اغلب نرمال است، ولی مقدار پتاسیم توتال بدن به علت دیورز شدید کاهش یافته است.

۵- **کتون خون و ادرار** در DKA حتماً مثبت است، ولی در HHS ممکن است مثبت باشد. علت تولید کتون درHSS گرسنگی است نه لیپولیز.

۶- **PH خون** در DKA بین ۷/۳ – ۶/۸ است، ولی درHHS نرمال است .(گاه ممکن است اسیدوز خفیف متابولیک با آنیون گپ کم وجود داشته باشد که ناشی از افزایش اسید لاکتیک است)

۷- **سطح بیکربنات** در DKA اغلب کمتر از ۱۵ است ولی در HHS نرمال است.

۸- **اسمولالیته** خون در DKA> ۳۳۰ و در۳۳۰ > HHS است.

نکته: بهترین معیار بالینی بهبود DKA یا HHS و خروج از اسیدوز، **تمایل به خوردن** است. نکته قابل توجه در HHS فقدان علایم تهوع و استفراغ و درد شکم و تنفس کوسمال و بوی بد است که مشخصه‌ی DKA می‌باشد.

درمان HSS:

۱. **تجویز مایع:** حجم مایع از دست رفته در این بیماران زیاد است و به **حدود ۱۰-۹ لیتر مایع نیاز دارند، ولی به علت سن بالا بایستی به تدریج جبران شود** (در طی ۲-۱ روز و با سرعت کمتر از DKA اصلاح می شود). اگر **سدیم بیش از۱۵۰** بود، باید از **سرم سالین نیم نرمال (half saline)** استفاده کرد . (اغلب در ابتدا ۳-۱ لیتر نرمال سالین مثل DKA طی ۳-۲ ساعت اول تجویز می‌شود و سرعت انفوزیون هم ۲۰۰ تا ۳۰۰ سی‌سی در ساعت است) معمولا **جایگزینی پتاسیم ضروری** می‌باشد که باید بر اساس اندازه‌گیری های کلر و پتاسیم اعمال گردد.

> ***مثال:* بیماری با تشخیص HHS و Glu=1100 ،pH=7.34 ، Ketone=1+ ، Na=152 و K=3.8 بستری است. اقدام مناسب درمانی کدام است؟ جواب: Ins +halfsaline**
> ***با توجه به بالا بودن سدیم خون در این بیمار، از ابتدا half saline تجویز می‌شود.***

۲. **انسولین:** در ابتدا حداکثر 0.1 IU/Kg/stat انسولین تزریق میکنیم و سپس ۰/۱ IU/Kg/h انسولین می دهیم تا زمانی که BS به 250mg/dL برسد و بعد از آن 0.05-0.1 IU/kg/h در ساعت انسولین **به همراه دکستروز** تجویز می کنیم.

پس از بهبود قند خون و شرایط بالینی بیمار بهتر است تا **چند روز انسولین زیر جلدی** ادامه داده شود. **بیمار باید با انسولین زیر جلدی مرخص** گردد اما **در برخی** موارد، می‌توان در آینده **انسولین را به قرص تغییر داد.**

۳. در این بیماران **تجویز آنتی بیوتیک** (به علت سابقه عفونت به خصوص پنومونی و UTI) **و هپارین،** به خصوص اگر ریسک فاکتور همزمان مثل چاقی یا بیماری قلبی- عروقی دارد (برای پیشگیری از ترومبوز)، ضروری است.

نکته: یکی از عوارض NKHHS ، DVT است.

عوارض مزمن دیابت

پاتوفیزیولوژی عوارض مزمن دیابت

بیماری دیابت یک واسکولوپاتی است، در این بیماران ناحیه‌ی انیتما و مدیا تکثیر می‌یابد و بتدریج قطر رگ آنها تنگ می‌شود اما التهاب و ارتشاح لنفوسیتی وجود ندارد.

قند خون بالا به طرق زیر باعث ایجاد عوارض مزمن دیابت می‌شود:

۱- **تبدیل شدن قند به سوربیتول:** قند اضافی به سوربیتول تبدیل می‌شود. سوربیتول اسمولالیته درون سلولی را افزایش داده باعث ادم و اختلال عملکردآن می‌شود. این اتفاق در اندوتلیوم عروق باعث نامنظم شدن جدار عروق و اتصال پلاکت‌ها به آن و افزایش خطر ترومبوز می‌شود.

۲- **ایجاد** AGEs(advanced glycozilated end products): این مواد تولید کلاژن و ماتریکس بین سلولی را افزایش داده و آترواسکلروز را تشدید می‌کنند.

۳- **افزایش فروکتوز ۶ فسفات:** فروکتوز ۶ فسفات در درازمدت باعث ایجاد فیبروز می‌شود.

سه مورد فوق باعث ضخیم شدن جدار عروق و تنگی آنها و به دنبال آن **ایسکمی بافت‌ها** واختلال عملکرد آنها می‌شوند. ایسکمی باقتی، **آنژیوژنز** را تحریک می‌کند و عروق جدید ساخته می‌شوند (neovascularization). این رگ‌ها ساختمان طبیعی ندارند و مستعد پاره شدن هستند.

عوارض مزمن شامل عوارض عروقی و غیر عروقی است :

- **عوارض عروقی میکرو واسکولر به ترتیب شیوع عبارتند از:** (این عوارض مخصوص DM است و در افراد غیردیابتی دیده نمی‌شود)
  - ۱- رتینوپاتی دیابتی
  - ۲- نفروپاتی دیابتی
  - ۳- نوروپاتی دیابتی

- **عوارض عروقی ماکرو واسکولر عبارتند از:** (در افراد غیردیابتی هم دیده می‌شود ولی در افراد دیابتی شیوع این عوارض زیادتر است)
  - ۱- بیماری عروق کرونر (CAD)
  - ۲- بیماری عروق مغز (CVD)
  - ۳- بیماری عروق محیطی (PVD)

- **عوارض غیر عروقی عبارتند از:**
  - ۱- گاستروپارزی و اسهال
  - ۲- پای دیابتی
  - ۳- عوارض پوستی
  - ۴- عفونت
  - ۵- کاتاراکت
  - ۶- گلوکوما
  - ۷- اوروپاتی و اختلال عملکرد جنسی
  - ۸- بیماری‌های دهان و دندان
  - ۹- افت شنوایی

توجه : عوارض میکرواسکولار با میزان قند خون و HbA1c و عوارض ماکرولاسکولار با مدت زمان بالا بودن قند ارتباط دارند (هر چه مدت زمان بالا بودن قند بیشتر باشد احتمال آترواسکلروز بالاتر است).

البته بعضی از افراد علی‌رغم ابتلای طولانی مدت به DM هرگز دچار رتینوپاتی یا نفروپاتی نمی‌شوند که علت آن احتمالا به خاطر یکسری استعدادهای ژنتیکی است.

بنابراین با تشخیص دیابت تیپ ۲ ابتدا عوارض میکروواسکولر در بیمار بررسی می‌شوند، چرا که همانطور که گفته شد این عوارض با مقدار قند خون در ارتباطند ولی عوارض ماکروواسکولر با گذشت زمان ایجاد می‌شوند. به همین دلیل **کنترل دقیق قند در بیماران دچار عوارض ماکروواسکولار ضروری نیست** مثلاً در بیماری که MI کرده و قند ۱۷۰ دارد نیاز نیست قند را به ۱۴۰ برسانیم.

نکات مهم:

۱. کاهش گلوکز خون باعث کاهش یا پیشگیری از عوارض میکروواسکولر در DM نوع ۱ و ۲ می‌شود.

۲. کاهش فشار خون و اصلاح دیس‌لیپیدمی در DM نوع ۲ باعث کاهش عوارض ماکروواسکولر می‌شود.

۳. کنترل دقیق گلوکز بیشتر بر روی نوروپاتی (۶۰٪) تأثیر دارد و بدنبال آن نفروپاتی و سپس رتینوپاتی.

نکته: در یک مطالعه در انگلستان و ایرلند ثابت شد که هر ۱٪ **کاهش** در A1C سبب کاهش ۳۵٪ در عوارض میکروواسکولر می‌شود همچنین اثبات شد **اثرات مفید کنترل فشار خون بیشتر از فوائد ناشی از کنترل گلوکز خون در بهبود عوارض میکرو و ماکروواسکولار** بوده است.

***مثال:** در بیماری مبتلا به دیابت با $HbA_{1c}=10$ که ۶ ماه از تشخیص بیماری وی گذشته، خطر ابتلا به کدام یک از عوارض زیر وجود ندارد؟*

۱) رتینوپاتی ۲) نفروپاتی ۳) نوروپاتی ۴) بیماری عروق مغز

جواب: ۴)

عوارض میکروواسکولر دیابت

۱) رتینوپاتی دیابتی

در دیابت تیپ I دوران بدون علامت کوتاه است. بنابراین بیماران مبتلا به DM I، **۵ سال پس از شروع علائم بایداز نظر پروتئینوری و رتینوپاتی** بررسی شوند. رتینوپاتی در اوایل دهه اول یا اوایل دهه دوم آشکار می‌شود و دارای زمینه‌های ژنتیکی است.

ولی در دیابت تیپ II دوران بدون علامت طولانی است و بیماران مبتلا باید بلافاصله بعد از تشخیصِ بیماریشان، از نظر پروتئینوری و رتینوپاتی بررسی شوند.

در پاتولوژی **اولین** تغییر در چشم بیماران دیابتی، **افزایش نفوذ پذیری عروق به علت از بین رفتن پری سیت ها است.**

رتینوپاتی دیابتی ۲ نوع است:

۱. غیر پرولیفراتیو (NPRP) (Non proliferative diabetic retinopathy) :

مکانیسم پاتوفیزیولوژیک منجر به رتینوپاتی غیرپرولیفراتیو شامل از دست رفتن پری سیت‌ها، افزایش نفوذپذیری عروق، تغییر در جریان خون و اختلالات میکروواسکولار در ناحیه رتین می‌باشد.

از بین رفتن پری‌سیت‌ها و افزایش نفوذپذیری عروق منجر به تغییرات ماکروسکوپی زیر می‌شود: **(به ترتیب)**

VAHEX :

V : اتساع وریدی

A : میکروآنوریسم

H : خونریزی Dot& Spot

EX : اگزودا

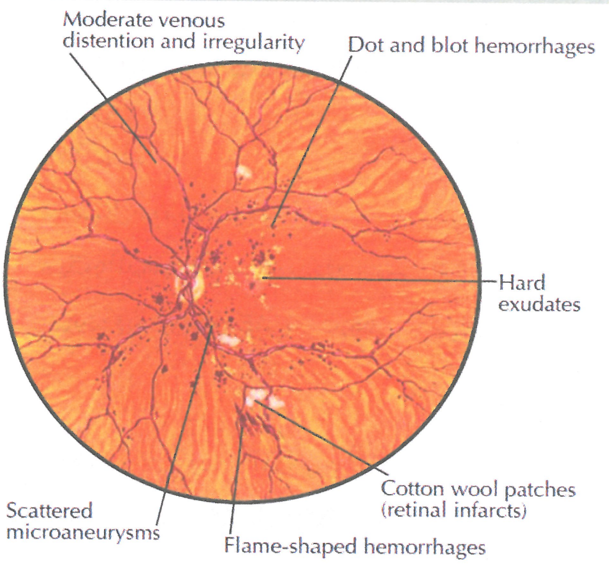
• ۲ نوع **اگزودا** وجود دارد که به صورت نقاط سفیدرنگ دیده میشوند :

A. Soft exudate که معادل Cotton – Wool Spot است و نشان دهنده **ایسکمی** است. (مرحله قبل از تکثیر)

B. Hard exudates به **علت رسوب چربی** است .

• مهمترین شکایت این بیماران تاری دید محیطی **به علت ادم عدسی و ادم ماکولا است.**

Nonproliferative retinopathy



۲. رتینوپاتی پرولیفراتیو (PDRP) :

مشخصه آن **Neovascularization است.** عروقی ایجاد می‌شوند که حاشیه نامنظم دارند و به راحتی پاره می شوند و **دکولمان شبکیه و خونریزی زجاجیه** (ویتره) و Rubeosis iridis (ایجاد عروق جدید پشت عنبیه) می دهند.

نکته: **اولین عارضه دیابت چه در دیابت نوع۱ و چه در دیابت نوع ۲ ،رتینوپاتی است.**

ادم شدید ماکولا علامت دار می‌تواند هم با رتینوپاتی پرولیفراتیو هم با رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو وجود داشته باشد. آنژیوگرافی فلورسئین برای تشخیص ادم ماکولا سودمند است.

نکته : عوامل مستعد کننده رتینوپاتی عبارتند از :

۱. **شدت قند بالا (مهمترین)**
۲. مدت زمان قند بالا
۳. ژنتیک (کم تأثیرترین)
۴. فشار خون بالا و نفروپاتی

نکته: سیگار جزء عوامل مساعد کننده آن نیست.

درمان رتینوپاتی: موثرترین درمان رتینوپاتی دیابتی **پیشگیری** از ایجاد آن است . درمان شامل موارد زیر است :

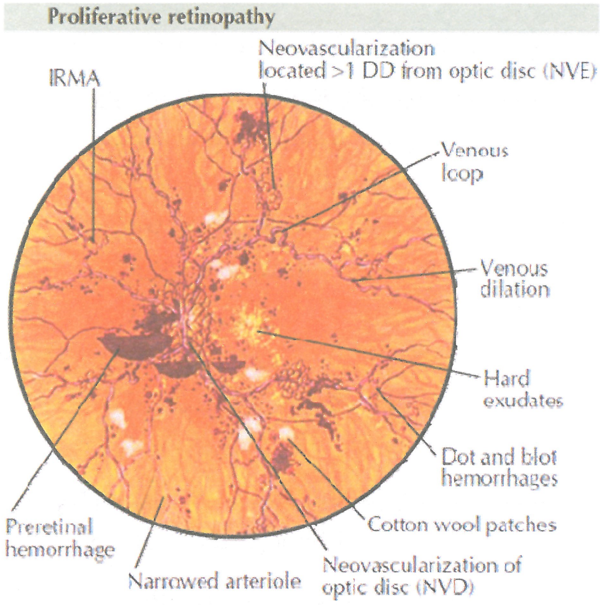
۱- کنترل فشار خون

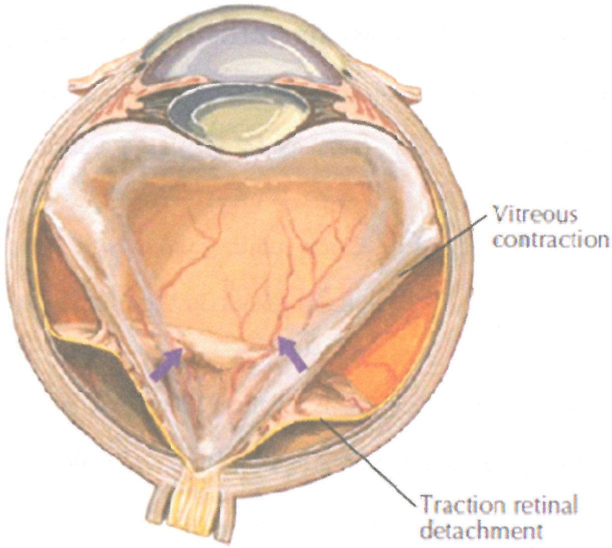
۲- کنترل قند خون

۳- **کنترل چربی خون**

۴- فتوکواگولاسیون با لیزر اگزودای Soft و Neovascularization را از بین می‌برد. (اغلب لیزر پان رتینال انجام می‌شود)

۵- عدم انجام ورزش‌های ایزومتریک (در هردو مرحله پرولیفراتیو و غیر پرولیفراتیو ورزش های ایزومتریک ممنوع است ولی ورزشهای فاقد مانور والسالوا ممنوع نیستند.)





نکته: کنترل دقیق قند ممکن است در ابتدا به طور موقت رتینوپاتی را تشدید کند، (در ۱۲-۶ ماه اول) ولی **در دراز مدت رتینوپاتی** را بهبود می‌بخشد.

نکته: فنوفیبرات باعث پیشرفت و تشدید رتینوپاتی دیابتی می‌شود.

با لیزر نقاطی که دچار ایسکمی شده‌اند از بین برده می‌شوند به این ترتیب عروق جدید ایجاد نمی‌شوند. علاوه بر آن، لیزر عروق جدید را نیز از بین می‌برد.

توجه: مصرف **آسپرین (650mg/d)** در رتینوپاتی تأثیری بر سیر طبیعی رتینوپاتی دیابتی ندارد.

در کل عوارض چشمی دیابت عبارتند از:

۱. گلوکوم (به علت سوربیتول بالا)
۲. کاتاراکت (به علت سوربیتول بالا)
۳. رتینوپاتی
۴. ادم ماکولا

نکته: تقریبا در همه‌ی افرادی که بیش از ۲۰ سال به DM مبتلا بوده‌اند، رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو دیده می‌شود.

۲) نفروپاتی دیابتی

نفروپاتی دیابتی مراحل زیر را طی می‌کند:

توجه: اخیرا بجای میکروآلبومینوری از همان واژه آلبومینوری استفاده می‌شود (به عنوان معادل در نظر گرفته می‌شود)

✓ **۵ سال اول:** در این مدت ابتدا GFR زیاد می‌شود، ولی به تدریج GFR به حد نرمال بر می‌گردد. مقدار Cr سرم و مقدار Pr ادرار نرمال است.

✓ **۵ سال دوم:** GFR و Cr سرم نرمال است. بیمار دچار **میکروآلبومینوری** می‌شود (دفع آلبومین ۲۹۹-۳۰ mg/ ۲۴ h) **ریسک بیماری‌های قلبی - عروقی** در این مرحله **افزایش** دارد.

نکته: اگر قند، BP و وزن بالای بیمار اصلاح شوند، **میکروآلبومینوری قابل برگشت** است. با اینکه ظهور میکروآلبومینوری نوعی عامل خطرساز مهم برای پیشرفت به طرف پروتئین اوری آشکار است اما تنها حدود ۵۰٪ از بیماران طی ۱۰سال بعد به طرف ماکروآلبومینوری پیشرفت می‌کنند. حتی در بعضی از مبتلایان به **دیابت نوع I و میکروآلبومینوری کوتاه مدت، میکروآلبومینوری** پسرفت می‌کند.

✓ **۵ سال سوم:** به تدریج GFR افت می‌کند و Cr سرم افزایش می‌یابد. بیمار دچار ماکروآلبومینوری (>300mg/24h) می‌شود و دیگر نفروپاتی بیمار قابل برگشت نیست، چون **گلومرولواسکلروز** ایجاد شده است.

اخیرا بجای میکروآلبومینوری فرم nonpersistant و به فرم ماکروآلبومینوری persistant albuminuria هم گفته می‌شود.

✓ **۵ سال چهارم:** GFR کاملاً افت کرده، بیمار به سمت ESRD می‌رود و نیاز به دیالیز پیدا می‌کند.

تفاوت‌های نفروپاتی در DM تیپ II نسبت به I:

۱- در هنگام تشخیص DM تیپ II ممکن است میکرو یا ماکروآلبومینوری وجود داشته باشد.

۲- HTN با نفروپاتی دیابت تیپ II بیشتر ارتباط دارد تا با نفروپاتی دیابت تیپ I

۳- وجود میکروآلبومینوری در DM تیپ II، ارزش پیشگویی کننده‌ی کمتری برای نفروپاتی دیابتی و پیشرفت آن بطرف ESRD دارد چون ممکن است بیماران قبل از نارسایی کلیه و بدلیل عوارض قلبی فوت کنند.

۴- آلبومینوری در DM تیپ II بیشتر از تیپ I می‌توانند به دلیل عوامل ثانویه مثل عفونت و CHF و .... ایجاد شود. علت اصلی مرگ در بیماران دیابتی که همودیالیز می‌شوند، آترواسکلروز است.

کنترل قند، فشار و پروتئینوری روند نفروپاتی را آهسته‌تر می‌کند و سیگار کشیدن آنرا بدتر می‌کند.

نکته: RTA تیپ ۴ و نفروپاتی ناشی از **رادیوکنتراست** در بیماران دیابتی شایعتر است. اگر بیمار دیابتی کاندید گرافی با ماده حاجب باشد، برای کاهش ریسک نفروپاتی باید قبل، حین و بعد از رادیوکنتراست، **نرمال سالین وریدی** دریافت کند.

[در هاریسون ۲۰۱۲ فقط در یک جا اشاره کوتاهی به استفاده از **N-استیل سیستئین** به عنوان روشی جهت پیشگیری از رادیوکنتراست نفروپاتی در بیمار دیابتی، شده است.] باید کراتینین سرم آنها ۴۸-۲۴ ساعت پس از انجام رادیوگرافی چک شود.

نکته: در بیمار دیابتی در حال درمان با متفورمین، باید ۴-۲ روز قبل از تجویز ماده کنتراست متفورمین را قطع نمود. چون **تجویز رادیوکنتراست و متفورمین باعث ایجاد یا تشدید نفروپاتی** خواهد شد.

در حال حاضر دیابت شایعترین علت نارسایی کلیه در دنیا است.

◆ پاتوژنز نفروپاتی دیابتی:

هایپرتانسیون گلومرولی اصلی‌ترین نقش را در ایجاد بیماری کلیوی در بیماران دیابتی دارد. در DM I و DM II، آنژیوتانسین II به صورت لوکال در کلیه افزایش می‌یابد و درنتیجه اندوتلین افزایش می‌یابد، که باعث انقباض عروق و افزایش ضخامت اینتیمای رگ می‌شود.

مصرف سیگار سرعت نفروپاتی را زیاد می‌کند. سابقه خانوادگی مثبت احتمال رتینوپاتی و نفروپاتی دیابتی را افزایش می‌دهد.

اولین علامت نفروپاتی دیابتی، افزایش GFR و افزایش اندازه کلیه است.

نکته: **در نارسایی کلیه ناشی از دیابت، بیمار حتما پروتئینوری دارد.** Cr بالا در یک فردیابتی بدون وجود پروتئینوری، به معنای وجود علتی دیگر برای نارسایی کلیوی او است و چنین بیماری باید **بیوپسی** شود.

پس مواردی که به ضرر تشخیص نفروپاتی دیابتی است عبارتند از:

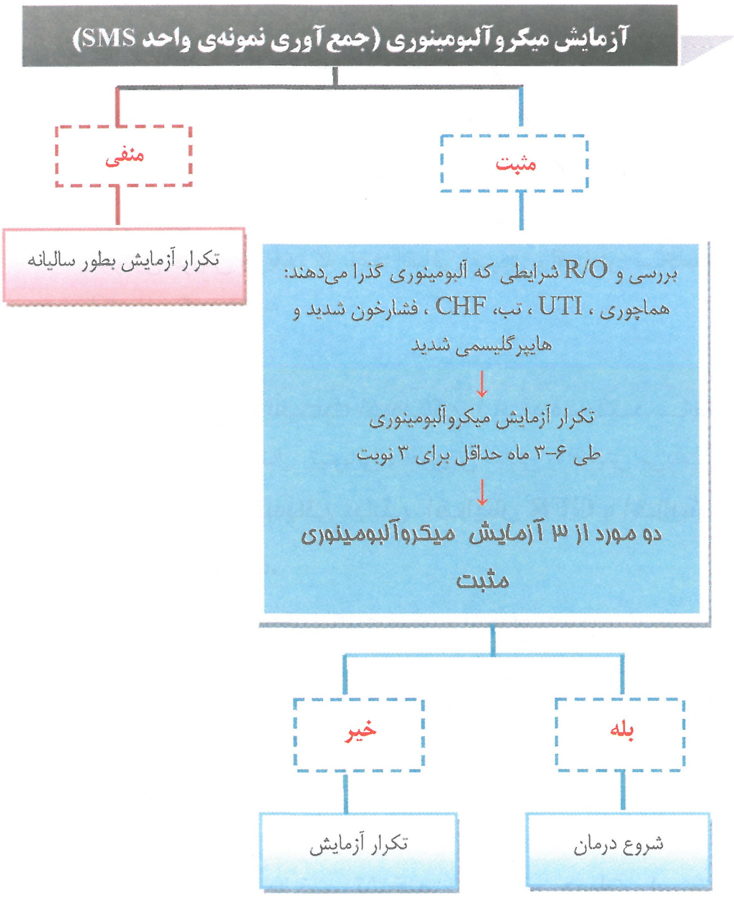
۱- افزایش Cr بدون وجود پروتئینوری

۲- کمپلمان پایین

۳- عدم وجود رتینوپاتی (رتینوپاتی مقدم بر نفروپاتی است)

◆ غربالگری برای میکروآلبومینوری:

در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در زمان تشخیص، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ که ≤5 سال به دیابت مبتلا بوده‌اند و در طول حاملگی باید غربالگری به روش زیر انجام شود و نمونه واحد یا همان SMS کافی است و نیاز به جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته نیست:



✪ **توجه:** طبق معیار جدید شروع درمان، ۲ مورد از ۳ آزمایش میکروآلبومینوری در فواصل ۶-۳ ماه باید مثبت شود تا درمان آن شروع گردد.

◆ درمان نفروپاتی دیابتی:

شامل موارد زیر است:

۱. کنترل قند خون
۲. کنترل فشار خون
۳. کنترل چربی خون
۴. تجویز ACEI یا ARB (حتی در صورت BP نرمال)

✪ **توجه:** توصیه می‌شود در دیابت تیپ II، به عنوان درمان اول ARB و در دیابت تیپ I، ACEI تجویز شود. در کل اثر هر دو شبیه هم است.

پس از ۳-۲ ماه درمان، باید مقدار دارو را افزایش داد تا میکروآلبومینوری از بین برود و یا مقدار مصرف دارو به دوز حداکثر برسد و بیمار دچار ارتوستاتیک هیپوتانسیون شود.

در صورتی که از هیچ کدام از این دو دسته دارو نتوان استفاده کرد می‌توان از **کلسیم بلوکرهای غیر دی‌هیدروپیریدینی (وراپامیل و دیلتیازم)، بتابلوکرها یا دیورتیک‌ها** استفاده کرد.

در صورت بروز سرفه، آنژیوادم یا راش به دنبال مصرف ACEI، می‌توان به جای آن ARB داد ولی در نارسایی کلیه ناشی از ACEI یا هایپرکالمی (K>5.5 , Cr>3) ناشی از آن، **نمی‌توان ARB را هم جایگزین کرد و باید از بلوکرهای کانال کلسیم استفاده کرد.**

نکته: مصرف همزمان ACEI و ARB توصیه نمی‌شود

نکته: فشار خون مطلوب دربیمار دیابتی زیر 140/90 است، ولی اگر پروتئینوری داشته باشد، فشار خون باید زیر 125/75 حفظ شود.

نکته: از بین ACEI ها، **رامی‌پریل مقاومت به انسولین را هم کم می‌کند.**

نکته: دربیمار دیابتی محدودیت **مصرف پروتئین به میزان 0.8gr/kg/D توصیه می‌شود.**

نکته: در GFR پایین‌تر از ۲۰ معمولا بیماران کاندید دریافت کلیه پیوندی می‌شوند.

نکته: در بیمارانی که آلبومینوری به همراه GFR کمتر از ۳۰ دارند حتما باید مشاوره نفرولوژی انجام شود.

۳) نوروپاتی دیابتی

نوروپاتی به علت تنگ شدن عروق تغذیه کننده اعصاب رخ می‌دهد (هر دو نوع دسته عصبی میلین‌دار و بدون میلین درگیر می‌شود). دارای زمینه ژنتیکی است.

یکسری عوامل به غیر از سطح قند باعث تشدید نوروپاتی دیابتی می‌شوند که عبارتند از:

۱- سیگار ۲- BMI بالا ۳- TG↑ ۴- وجود HTN ۵- وجود بیماری قلبی- عروقی

اشکال نوروپاتی دیابتی شامل موارد زیر است:

- پلی نوروپاتی قرینه دیستال
- پلی رادیکولوپاتی
- مونونوروپاتی
- نوروپاتی اتونوم

A) پلی نوروپاتی قرینه دیستال:

شایعترین نوع نوروپاتی دیابتی به شکل **جوراب و دستکش** در اندامها (پلی نوروپاتی سیمتریک دیستال) شروع می شود و پیشرونده است و در اندام تحتانی شایعتر است . با کنترل **دیابت پیشرفت آن متوقف می شود، ولی پسرفت نمی کند** .

علائم : با **گزگز و پارستزی** شروع می شود. **سپس درد و بعد بی حسی** ایجاد می شود، که در نتیجه آن ترومای وارده مورد توجه قرار نگرفته و منجر به ایجاد زخم و دفورمیتی مفاصل (مفصل شارکو) می شود. گاهی درد نوروپاتی بدنبال بهبود قند شروع می‌شود و ممکن است با عوارضی مثل آتروفی عضلانی و پای افتاده همراه باشد.

علت ایجاد مفصل شارکو بی‌حسی عضو است و شایعترین محل مفصل شارکو در بیماران دیابتی مفصل پا می‌باشد. (شایعترین علت ایجاد مفصل شارکو در شانه **سیرنگومیلی** می‌باشد)

درمان نوروپاتی مزمن و دردناک آن عبارتست از:

کنترل قند خون + TCA (نورتریپتیلن) ، گاباپنتین ، لاموتریژین ، کاربامازپین ، duloxetine ، Pregabalin (این داروها درد بیمار را کاهش می‌دهد) در قدم اول اغلب برای درمان از TCA استفاده می‌شود.

داروهای تأیید نشده اما مرسوم در درمان ترامادول و کاپسایسین و ونلافاکسین هستند. Tapentadol دارویی اعتیادآور است که معمولا به عنوان خط اول درمان از آن استفاده می‌شود.

duloxetine ، Pregabalin این دو از بقیه مفیدترند.

نکته: در درمان نوروپاتی موارد زیر لازم است:

a. کنترل قند خون
b. اجتناب از نوروتوکسین‌ها (الکل)
c. مصرف ویتامین‌های مکمل (B12، B6،فولات)
d. معاینه روزانه پاها

نکته: غربالگری هر ۵ سال برای مبتلایان به تیپ I و در هنگام تشخیص تیپ II انجام می‌گیرد.

B) پلی رادیکولوپاتی :

اغلب با کمر درد، به دلیل درگیری اعصاب سیاتیک مراجعه میکنند و اگر دیابت کنترل شود، خود محدود و **برگشت پذیر** است. (اغلب بعد از ۱۲-۶ ماه خوب می‌شود)

علت این مشکلات نیز ایسکمی است.

درمان آن شامل : کنترل دیابت + مسکن است.

C) مونونوروپاتی:

شیوع کمتری نسبت به پلی‌نوروپاتی دارد.

شایعترین عصب درگیر، عصب ۳ است، چون زوج ۳ عصب قطوری است و شریان آن هم بزرگتر است.

بروز دوبینی نشان دهنده‌ی فلج III می‌باشد. **پتوز** و **افتالموپلژی** ایجاد می‌شود، ولی رفلکس **مردمک نرمال** است. علت این اختلال، ایسکمی است و **با کنترل قند خون برگشت پذیر است**. اعصاب ۴ و۶ و به ندرت ۷ (Bell's palsy) نیز ممکن است درگیر شود. مونونوروپاتی‌های محیطی یا منونوروپاتی مولتی پلکس هم ممکن است دیده شود مثل سندرم CTS.

D) نوروپاتی اتونوم:

علایم شامل موارد زیر است :

گاستروپارزی، تاکیکاردی یا برادی کاردی، هیپوتانسیون ارتواستاتیک، افزایش یا کاهش تعریق، hypoglycemia unawareness (عدم درک علائم هیپوگلسیمی)

درمان هایپوتانسیون ارتوستاتیک در دیابتی ها کلونیدین یا midodrine یا yohimbine و فلودروکورتیزون و اکترئوتاید می باشد. استفاده از نمک و پرهیز از دهیدراتاسیون و جوراب حمایتی نیز تا حدی مفید است.

توجه: عوامل خطر ساز نوروپاتی مثل HTN و افزایش TG باید درمان شوند همچنین اجتناب از الکل و سیگار و تجویز ویتامین‌های دارای کمبود احتمالی مثل B12 و اسید فولیک لازم است.

عوارض ماکروواسکولار دیابت

CAD (بیماری کرونری قلب)

عوارض قلبی و عروقی زیر در بیماران دیابتی بیشتر است: IHD و silent MI و مرگ ناگهانی و CHF.

بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که سابقه قبلی MI ندارند از نظر ریسک ابتلا به حوادث مرتبط با عروق کرونر، با افراد غیر دیابتی که سابقه MI دارند، با خطر مشابهی مواجهه هستند.

اگر تمام عوامل خطر شناخته شده قلبی- عروقی را کنترل کنیم باز هم میزان مرگ و میر قلبی عروقی در اثر دیابت نوع II در مردان ۲ برابر و در زنان ۴ برابر می‌شود که احتمالا به دلیل اثر سینرژیسم هایپرگلایسمی بر سایر فاکتورهای خطر قلبی- عروقی می‌باشد.

فاکتور های زیر ریسک عوارض کاردیوواسکولر را در بیمار دیابتی افزایش می دهند (مهم):

۱. میکروآلبومینوری (بین ۳۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم) و ماکروآلبومینوری
۲. افزایش Cr
۳. مقاومت به انسولین
۴. اختلال عملکرد پلاکتی
۵. سطح فیبرینوژن و **PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)** خون (در بیماران دیابتی بیشتر است) درمان با انسولین و سولفونیل اوره که سطح انسولین را بالا می‌برند با افزایش خطر CVD همراه نیستند.

CRP جزء Pr های فاز حاد می‌باشد **و هر چه CRP بالاتر باشد ریسک بیماری قلبی-عروقی بالاتر است،** CRP با مقدار IL-6 و فیبرینوژن ارتباط مستقیم دارد.

آلبومین و فتوئین جزء Negative phase reactant ها می‌باشد و هر چه سطح این دو پایین‌تر باشد ریسک بیماری قلبی- عروقی افزایش می‌یابد.

نکات: هر چه سطح انسولین خون بالاتر باشد، خطر عوارض کاردیوواسکولر در بیمار دیابتی بیشتر است (به علت مقاومت به انسولین)

- نرمال کردن قند خون و سطح HbA_{1c}، در کوتاه مدت اثری بر **بیماری‌های کاردیوواسکولر** ندارد، ولی از آنجا که **کنترل بهینه قند باکنترل چربی خون** همراه است، در دراز مدت می‌تواند خطر این بیماری‌ها را کاهش دهد.
- بطور کلی میزان مرگ و میر مردان ناشی از CAD بیشتر است.

درمان: درمان عوارض ماکروواسکولار شامل کنترل قند، کنترل HTN و کنترل چربی است.

در بیماران دیابتی استفاده از CABG توام با درمان دارویی نسبت به PCI (percutaneous coronary intervention) ارجح است.

میزان موفقیت اولیه PCI در افراد دیابتی مشابه بیماران غیردیابتی است اما در بیماران دیابتی میزان بروز تنگی مجدد بیشتر است و طول عمر نیز کمتر است. درCAD یک رگی یا دو رگی، روش PCI ارجح است. اما اگر چند رگی باشد یا MI اخیر با موج Q باشد **روش CABG** ارجح است

استفاده از آسپرین به عنوان پیشگیری ثانویه حوادث کرونری در بیماران دیابتی منعی ندارد. در بیماران دچار CAD+DM2 بهتر است از ترکیب زیر استفاده شود: یک مهار کننده ACE یا ARB+ استاتین+ ASA و حتی اگر سابقه MI دارد می‌توان از بتابلوکر هم استفاده کرد.

که یکی از RFهای زیر را داشته باشد توصیه می‌شود: مرد بالای سن ۵۰ وزن بالای سن ۶۰ سال به همراه یکی از موارد : BP بالا، مصرف سیگار، چربی بالا، آلبومینوری.

اگر سابقه CHF وجود دارد نباید از تیازولیدون‌ها استفاده کرد ولی اگر Cr نرمال باشد می‌توان از متفورمین استفاده کرد.

نکته: در سن بالای ۵۰ سال، مبتلایان به دیابت دارای اندیکاسیون مصرف ASA هستند.

برای کاهش ریسک عوارض قلبی در بیماران دیابتی موارد زیر لازم است:

a) کنترل چربی خون در بیماران دیابتی :

شایعترین الگوی افزایش چربیهای خون در بیماران دیابتی به ترتیب زیر است : $LDL\uparrow < HDL\downarrow < TG\uparrow$

LDL بیماران دیابتی از نوع LDLa می باشد که به شدت خاصیت آتروژنسیته دارد و بیشتر در جدار رگ رسوب می کند (قدرت چسبندگی آن به کلاژن بیشتر است).

در کل در هر بیماری که TG بالا دارد معمولا HDL پائین است. به جز مواردی که **مصرف مداوم استروژن و الکل کم و مداوم و ورزش مداوم** وجود دارد، که TG بالا با افزایش HDL همراه خواهد بود.

نکته: هدف کلی در بیمار دیابتی و دچارِ اختلال در پروفایل چربی، به ترتیب **کاهش LDL، افزایش HDL وکاهش TG می‌باشد. (در رفرنس ۲۰۱۸ هاریسون بر روی کنترل و کاهش پروفایل Lipid تأکید کمتری شده است).**

اهداف درمانی لیپیدها در بیماران دیابتی > ۴۰ سال که فاقد بیماری قلبی – عروقی هستند عبارتند از : $TG<150mg/dl$، $HDL>40mg/dl$ در مردان و $HDL>50mg/dl$ در زنان و $LDL<100mg/dl$ (اگر همراه با DM ، CAD هم وجود داشته باشد، LDL مطلوب کمتر از ۷۰است) Optimal یا اختیاری. صرفنظر از مقدار LDL، ADA توصیه می‌کند در بیماران دچار دیابت و IHD (یا دارای عوامل خطر IHD و بدون CHD) یک داروی استاتینی به درمان بیمار اضافه شود.

به منظور رسیدن به اهداف فوق تغییر الگوی زندگی (ورزش، تحرک، رژیم غذایی) و قطع سیگار به همراه داروها کاربرد دارد. رژیم غذایی و کاهش وزن، بیشتر روی کاهش TG تاثیر دارد و روی LDL کمتر تاثیر دارد.

- ✓ اگر فقط **TG بالا باشد** و با رژیم غذایی و کاهش وزن اصلاح نشود، ابتدا **قند بیمار را کنترل می‌کنیم** و سپس **فیبرات** تجویز می‌شود. اگربه فیبرات هم پاسخ ندهد، **استاتین** را اضافه می‌کنیم.
- ✓ اگر فقط **LDL بالا باشد** و با رژیم غذایی و کاهش وزن اصلاح نشود اقدام بعدی تجویز استاتین می‌باشد (کنترل قند اثری روی کاهش LDL ندارد).
- ✓ اگر **TG بالا، LDL بالا و HDL پایین، با هم وجود داشته باشند**، پس از کنترل قند، رژیم غذایی وکاهش وزن، ابتدا **استاتین** تجویز می‌شود و در صورتی که TG بالا دراین بیمار به استاتین جواب ندهد، **فیبرات** اضافه می‌شود.

نکته: با بهبود قند در خیلی از موارد Profile چربی بهبود پیدا می‌کند.

نکته: اگر با وجود دریافت استاتین باز هم LDL کنترل نشود، Ezetimibe را به رژیم قبلی اضافه باید کرد.

درمان ترکیبی با یک مهار کننده HMG-COA ردوکتاز + ازتیمایب یا نیاسین (یا فیبرات) برای رساندن LDL به مقدار هدف لازم است.

نکته : نیاسین (اسید نیکوتینیک) در حال حاضر در بیماران دیابتی کنتراندیکه محسوب نمی‌شود و در صورت پایین بودن HDL میتوان داد، ولی دوز آن نباید بیش از ۲ گرم در روز باشد. (چون کنترل قند را مختل می‌کند)

نکته: فنوفیبرات‌ها عوارض قلبی و عروقی ناشی از دیابت را کاهش می‌دهند. همه بیماران دیابتی که دچار عوارض قلبی عروقی شده‌اند باید استاتین با دوز بالا دریافت نمایند.

نکته: بیماران زیر ۴۰ سال با ریسک فاکتور، باید استاتین با دوز متوسط دریافت کنند. بیماران بالای ۴۰ سال با ریسک فاکتور باید استاتین دوز بالا و بدون ریسک فاکتور استاتین دوز متوسط دریافت کنند.

مثال:* *بیماری با نتایج آزمایشگاهی زیر مراجعه نموده است:

FBS=210, TG=230, HDL=35, LDL=85

بیمار در حال مصرف ۲ عدد گلی بن کلامید و ۲ عدد متفورمین روزانه می‌باشد، بهترین اقدام درمانی برای کنترل لیپید در این بیمار کدام است؟

۱– استاتین ***۲– جمیفبروزیل***

۳– رژیم غذایی و ورزش ***۴– افزایش دوز داروی ضد قند***

پاسخ: گزینه ۴

چون FBS >200 به راحتی به رژیم پاسخ نمی‌دهد، در صورتی که در سوال فوق LDL=145 مطرح شده بود، اقدام اول تجویز استاتین همراه با کنترل قند می‌بود.

نکته: 300-250< TG ریسک آترواسکلروز را در بیماران افزایش می‌دهد.

b) کنترل HTN در بیماران دیابتی :

هدف از درمان HTN رسیدن به BP=140/80 است.

براساس نظر پزشک ممکن است در افراد جوان سطح مطلوب فشارخون را 130/90 تعیین کند ولی باید توجه داشت که در افراد دیابتی برای کنترل فشارخون اغلب نیاز به چند دارو وجود دارد.

نکته: هدف فشارخون در افراد دیابتی با ریسک افزایش یافته برای بیماری‌های کرونری و کلیوی 130/80 است.

نکته: در صورت وجود پروتئینوری، فشارخون هدف 125/75 است

اولین کار ، تغییر الگوی زندگی، سپس استفاده از دارو می‌باشد.

اگر بیمار دیابتی مبتلا به HTN شود:

ADA توصیه می‌کند در تمام بیماران مبتلا به DM+HPT از یک مهار کننده ACE یا ARB در خط اول استفاده شود و با هم فرقی هم نمی‌کنند فقط مراقب سطح K و Cr باید بود.

از β بلوکرها و CCBهای غیرِ دی هیدروپیریدینی(دیلتیازم و وراپامیل) نیز می‌توان استفاده کرد. (آدالات به علت ریباند تاکی‌کاردی هیچ جایگاهی در کنترل فشار خون ندارد، چون می‌تواند باعث تشدید ایسکمی شود).
اگر بیمار به داروهای فوق پاسخ ندهد، می‌توان ازدیورتیک‌ها نیز استفاده کرد. (مثل تیازید، البته خط اول درمان نیست چون یکی از عوارض دیورتیک‌ها هیپرگلسیمی مقاوم به انسولین است)

نکته : بیماران دیابتی اغلب برای کنترل BP به چند دارو نیاز دارند، اگر BP با تجویز ۳ نوع داروی همزمان کنترل نشود، بیمار باید از نظر **تنگی شریان رنال** بررسی شود.

نکته: داروهایی که اثر مثبت بر روی بیماری‌های قلبی عروقی داشته و ریسک MI و IHD را کم می‌کنند، عبارتند از:

- **ACEI ها**
- **ARB**
- **βBlockerها**
- **تیازیدها (به مقدار کم)**

نکته: بلوک کننده‌های کانال کلسیم و نیترات‌ها در بیماران دیابتی تأثیری روی کاهش مرگ و میر قلبی- عروقی ندارند.

عوارض غیر عروقی

گاستروپارزی :

به صورت بی اشتهایی، سیری زودرس، نفخ، سنگینی، تهوع و استفراغ پس از صرف غذا است.

۲علت عمده دارد :

۱- قند خون بالا، تحرک روده را کم می کند(عضلات صاف را ساپرس می کند).

۲- نوروپاتی اتونوم در GI، اختلال حرکتی می دهد.

بهترین راه تشخیص، **سینتی گرافی هسته ای** است.

نکته : یک علامت مهم گاستروپارزی، **کنترل نامطلوب قند** است (labile diabetes) یعنی با رژیم غذایی یکسان و فقدان مشکل کلیوی، علی رغم درمان مناسب، قندهای بیمار بالا و پایین می شود. چون غذا و دارو در معده باقیمانده، و بعد از مدتی غذا هضم و جذب می شود و قند را بالا می برد، و بعد از مدتی دیگر دارو جذب می شود و قند افت پیدا می کند.

درمان: غذای کم حجم و متعدد، کم چربی و کم فیبر + متوکلوپرامید یا اریترومایسین (IV) و یا **دومپریدون (Domperidone).**

نکته: کنترل قند در کوتاه مدت در بهبود گاستروپارزی **تأثیری ندارد**، ولی در بلند مدت می‌تواند تا حدی موثر باشد.

اسهال:

بیماران دیابتی می توانند دچار **اسهال شبانه** شوند، ولی اگر اسهال مزمن شد، **باید ابتدا سلیاک رد شود** (چون سلیاک با دیابت تیپ یک همراهی دارد و هر دو بیماری اتوایمیون هستند، اما سلیاک به صورت سوءجذب و استئاتوره تظاهر پیدا می‌کند).
بهترین روش درمان اسهال شبانه در بیماران دیابتی به شرطی که BOS (Bactrial Over growth syn) وجود نداشته باشد، **لوپرامید، کلونیدین یا اکترئوتاید است.**

اختلالات ادراری تناسلی:

۱- **سیستوپاتی دیابتی** : احساس ادرار دارند ولی ادرار تخلیه نمیشود درمان دارویی ندارد و **درمان تخلیه باسوند نلاتون** به طور متناوب است.

۲- اختلال در erection و retrograde ejaculation ، که موجب نازایی می شود. درمان این دو اختلال تجویز ویاگرا است.

۳- اختلال عملکرد جنسی زنان هم ممکن است بدهد

درمان سیستوپاتی دیابتی شامل دفع زمانبندی شده ادرار یا کاتتریزاسیون توسط خود بیمار به همراه بتانکول است.

◆ Diabetic Foot:

پس از گذشتن چندین سال از دیابت تغذیه بافت از بین رفته و بافت ایسکمیک می‌شود.

ریسک فاکتورهای پای دیابتی عبارتند از:

۱- جنس مذکر
۲- سیگار
۳- مدت دیابت بیش از ۱۰ سال
۴- نوروپاتی محیطی
۵- ترک پا (کلونیزاسیون باکتری را تسهیل می‌کند)
۶- بیماری عروق محیطی
۷- ساختمان غیر طبیعی پا
۸- کنترل ضعیف قند خون
۹- سابقه قبلی زخم یا آمپوتاسیون

شایعترین محل: در محل های فشار مثل کف یا پهلوی متاتارس اول است (اگر نوک انگشت سیاه شد، باید به علل عروقی مثل بورگر یا واسکولیت ها فکر کرد)

برای پیشگیری از ایجاد دیابتیک فوت باید هر روز پاها بررسی شوند و کفش جلو بسته بپوشند، مرتب پا را شستشو داده و ناخن‌ها را از انتها نگیرند.

تشخیص عفونت زخم یک **تشخیص بالینی** است. عفونت اطراف زخم پا غالبا مولتی باکتریال است (ارگانیسم‌های گرم مثبت و منفی و بی‌هوازی‌ها)؛ کشت‌هایی که از سطح زخم گرفته می‌شوند بی‌فایده‌اند؛ کشت‌هایی که از قاعده زخم‌های تمیز شده یا تخلیه چرکی یا آسپیراسیون زخم‌ها انجام می‌شوند مفیدتر هستند.

رد استئومیلیت: رادیوگرافی ساده پا برای ارزیابی احتمال استئومیلیت در زخم‌های مزمنی که به درمان پاسخ نداده‌اند مفید است. اسکن هسته‌ای استخوان نیز مفید است، MRI یا احتمالا **اختصاصی‌ترین روش** است.

نیاز به دبریدمان جراحی معمولا به کمک بیوپسی و کشت استخوان مشخص می‌گردد.

درمان: بهترین درمانِ زخم پای دیابتی، پیشگیری از بروز آن است.

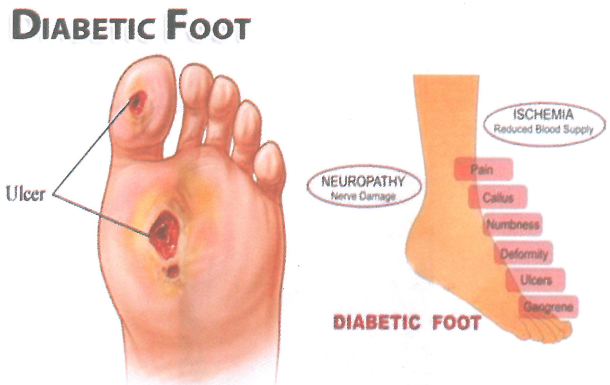
۱)اگر زخم باز نبود و عفونت خفیفی داشت که اندام را تهدید نمی‌کرد: درمان به صورت کنترل قند خون + پانسمان مرطوب + آنتی بیوتیک سیستمیک (کوآموکسی‌کلاو، کلیندامایسین یا سفالوسپورین و فلوروکینولون‌ها) می‌باشد.

✍ **نکته:آنتی بیوتیک موضعی و بتادین ارزش ندارد.**

۲)اگر زخم باز بود یا عفونت شدید داشت، بیمار بستری شده و پس از رد استئومیلیت، تحت دبریدمان زخم و درمان با آنتی‌بیوتیک IV قرار می گیرد. AB وریدی باید وسیع‌الطیف باشد. رژیم اولیه شامل پیپراسیلین/ تازوباکتام، ارتاپنم، سفوتتان، لینزولید، آمپی‌سیلین سولباکتام و یا کلیندامایسین+ سیپروفلوکساسین می‌باشد.

عفونتی که به ۴۸ ساعت درمان IV جواب نمی‌دهد باید تحت پوشش **AB ضداستاف مقاوم به متی‌سیلین و سودوموناس** قرار گیرد.

✍ **نکته:** مشخص شده وارد کردن فشار منفی بر زخم سرعت بهبود زخم‌های کف پا را افزایش می‌دهد.



◆ موکورمایکوزیس:

یک عفونت قارچی در بیماران دیابتی کنترل نشده با قندهای بسیار بالا می‌باشد.

علائم آن عفونت سینوس و بینی، **ترشحات بدبو و خونابه ای**، **سیاه شدن سقف دهان**، بینی زینی و سوراخ شدن تیغه بینی است. پیش آگهی بدی دارد.

درمان: کنترل دیابت، جراحی و دبریدمان وسیع و آمفوتریسین B(IV) است. اما به خوبی به درمان پاسخ نمی‌دهد.

◆ اوتیت خارجی بدخیم:

در DM کنترل نشده و نقص ایمنی رخ می دهد، شایعترین علت آن **سودوموناس** است.

علامت آن درد شدید، ترشح گوش که بدبو و سیاه رنگ است و گاهی فلج عصب فاشیال است. مرگ و میر در آن ۴۰ تا ۵۰ ٪ است.

درمان ارجح: جراحی و آنتی بیوتیک IV موثر بر سودوموناست (درمان دارویی موضعی یا خوراکی به تنهایی کاربرد ندارد). بیمار حتما باید بستری شود.

سایر عوارض

- **Pigmented pretibial papules** : در دیابت طول کشیده و اغلب به دنبال تروما ایجاد می‌شود.
- **لیپودیستروفی** : هیپرتروفی چربی در محل تزریق انسولین است.
- **لیپوآتروفی** : آتروفی چربی در محل تزریق انسولین است.
- **نکروبیوزیس لیپوئیدیکا دیابتیکوروم** : در **زنان جوان مبتلا به دیابت نوع ۱ تحت درمان با انسولین ایجاد می‌شود**. زخم‌هایی بزرگ، نکروتیک و استریل در ساق پا دارند که نوعی **واسکولیت استریل** است و نیاز به AB ندارد. معمولاً در آنهایی که **نوروپاتی و رتینوپاتی** دارند شایع است. **بهترین درمان آن دبریدمان و ترمیم رگ است.**
- **ضایعات لیکن پلان**



Necrobiosis lipoidica diabeticorum

درمان دیابت شیرین

۳ رکن اصلی دارد ورزش، دارو و MNT (رژیم):

۱) Medical Nutritional Therapy (MNT):

MNT در تمام بیماران مبتلا به تیپ ۲ از ابتدا و در تیپ ۱ با وقوع پروتئینوری کاربرد دارد. در کسانی که پروتئینوری دارند باید محدودیت پروتئین بدهیم تا کلیه تحت فشار کمتری قرار بگیرد. همچنین باید از مواد خوراکی با شاخص گلایسمیک پایین استفاده شود. **ترکیب رژیم غذایی شامل:** ۳۵ – ۱۰٪ پروتئین (در صورت پروتئینوری کمتر از ۱۰٪) و ۳۵ – ۲۰٪ چربی و مابقی کربوهیدرات کمپلکس می‌باشد. نمک کم و فیبر زیاد مصرف شود و **مقدار مصرف کلسترول روزانه هم باید کمتر از 200mgr در روز باشد.**

نکته: نباید بیمار را از کربوهیدرات به کلی محروم کرد چون اگر تأمین انرژی فقط از طریق چربی یا Pr باشد، به علت افزایش فشار روی کلیه، عوارض کلیوی را تشدید می‌کند.

مصرف شیرین کننده‌ها مانند سوکروز یا فنیل آلانین در بیماران دیابتی بلامانع است.

در کل هدف از MNT در DM1 هماهنگی و تطبیقی مصرف کالری با میزان مناسب انسولین است و در DM2 هدف اصلی کاهش وزن و مصرف کم غذاهای پرکالری است.

نکته جدید: مصرف فیبر، سبزیجات، میوه، غلات خالص، لبنیات و نمک باید مانند افراد نرمال باشد.

توصیه‌های تغذیه‌ای برای بالغین مبتلا به دیابت
رژیم غذایی جهت کاهش وزن (در افراد دچار پیش دیابت یا دیابت نوع ۲)
– رژیم غذایی کم کالری با مقدار اندک چربی و کربوهیدرات چربی در رژیم غذایی – مصرف حداقل ممکن چربی ترانس **کربوهیدرات در رژیم غذایی** – میزان مصرف کربوهیدرات‌ها و میزان کالری آنها مونیتور شود. – میزان کربوهیدرات مصرفی (برآورد مقدار گرم کربوهیدرات در رژیم غذایی) برای بیماران مبتلا به دیابت نوع I مشخص شود – شاخص گلیسمیک (نشان دهنده‌ی چگونگی اثر یک غذای خاص بر میزان گلوکز خون) تعیین شود. – مصرف غذاهای حاوی سوکروز با تنظیم مقدار انسولین **پروتئین در رژیم غذایی:** به عنوان جزئی از رژیم غذایی مطلوب **سایر مولفه‌ها:** – شیرین‌کننده‌های غیر مغذی

۲) ورزش :

توصیه می‌شود بیمار دیابتی حداقل هفته‌ای ۱۵۰ دقیقه ورزش هوازی کند. فقط ورزش طولانی مدت و سبک ارزش دارد(راه پیمایی) و فاصله بین روزهای ورزش بیش از ۲ روز نباشد.

نکته: در حالات زیر قبل از شروع ورزش بیماران باید تست ورزش انجام دهند:

۱. بیمار بالای ۳۵ سال
۲. طول مدت دیابت بیشتر از ۱۰ سال در دیابت نوع ۲ و بیشتر از ۱۵ سال در دیابت نوع ۱
۳. بیماری شریانی محیطی
۴. عوارض **میکروواسکولر دیابت** (رتینوپاتی، نوروپاتی اتونوم، نفروپاتی، میکروآلبومینوری)
۵. سایر عوامل خطر بیماری‌های شریان کرونر و نوروپاتی اتونوم

نکته: رتینوپاتی پرولیفراتیو درمان نشده، کنترااندیکاسیون نسبی ورزش شدید است، چون باعث خونریزی زجاجیه یا جدایی شبکیه می‌شود.

اثرات ورزش : اثرات مفید ورزش عبارتند از:

- کاهش وزن
- افزایش ترشح انسولین
- کاهش مقاومت به انسولین
- افزایش مصرف گلوکز غیر وابسته به انسولین

در دیابت تیپ I در درازمدت ورزش با بهبود Tolerance بیمار باعث کاهش عوارض قلبی– عروقی می‌شود.

نکته مهم : در دیابت تیپ ۱ اگر قند خون (BS) بالای ۲۵۰ باشد یا کتون در ادرار یا خون وجود داشته باشد، نباید ورزش انجام شود، چون خطر DKA یا هیپوگلیسمی وجود دارد.

نکته: قند زیر ۱۰۰، کنترااندیکاسیون ورزش نیست بلکه بهتر است مقداری کربوهیدرات مصرف کند، سپس ورزش انجام شود.

باید ۳-۱ ساعت قبل از ورزش غذا خورده شود و هر ۳۰ دقیقه حین ورزش کربوهیدرات مصرف کند .

محل تزریق انسولین باید نقطه ای باشد که فعالیت ندارد و **قبل، حین و بعد از ورزش**، قند خون چک شود بیماران باید دوز انسولین بخصوص رگولار راکاهش دهند.

در DM2 احتمال هیپوگلیسمی حین ورزش کمتر رخ می‌دهد مگر فرد انسولین یا داروهای محرک انسولین مصرف کند.

۳) دارو درمانی :

شامل انسولین و داروهای پایین آورنده‌ی قند خون می‌باشد که در ادامه مفصلا بحث خواهد شد.

نکته: تنها داروی خوراکی که در دیابت تیپ ۱ می‌توان از آن استفاده کرد، آکاربوز است.

ولی از داروهای تزریقی ولی غیرانسولینی مثل آنالوگ‌های آمیلین (Pramlintide) می‌توان استفاده کرد.

روش های کنترل دیابت

۲ راه وجود دارد :

۱) کوتاه مدت (SMBG) :

نظارت شخصی بر گلوکز خون (Self monitoring of Blood Glucose) که همه بیماران دیابتی باید این کار را انجام دهند.

در روش SMBG بهتر است خون از **نوک انگشت** گرفته شود و خون گرفته شده از سایر نقاط مثل ساعد کمتر قابل اعتماد است بخصوص هنگامی که گلوکز خون بسرعت در حال تغییر باشد مثلا پس از غذا خوردن و بهتر است گرفتن نمونه قبل از خوردن غذا باشد ولی پس از غذا هم جهت تنظیم دوز انسولین مفید است.

بهترین روش کنترل قند کوتاه مدت، استفاده از **گلوکومتر** بوسیله بیماران است. اما چون دراین روش قند Whole blood اندازه‌گیری می‌شود، ممکن است **قند کمی بالاتر از قند وریدی** نشان داده شود. Self control بیشتر دردیابت تیپ ۱ و دیابت تیپ ۲ تحت درمان با انسولین کاربرد دارد. بهتر است به خصوص در کسانی که مکرر انسولین تزریق می‌کنند **حداقل روزی ۳ بار قند با گلوکومتر چک شود** ولی در دیابت نوع II که درمان خوراکی می‌گیرند؛ ۲-۱ بار در روز کافی است. در DM2 هم که فقط با رژیم غذایی کنترل می شوند روزانه ۲-۱ بار کفایت می کند.

۲) دراز مدت :

HbA_{1c} (هموگلوبین گلیکوزیله) : در حالت عادی زیر ۶٪ است و هر چه قند خون بالاتر رود، افزایش می یابد، چون نیمه عمر RBC بین ۱۲۰-۱۰۰ روز است، HbA_{1c} وضعیت کنترل قند خون طی ۳-۲ ماه قبل را نشان می دهد.

فروکتوزآمین کنترل قند طی ۳-۲ هفته قبل را نشان می دهد.

HbA1C باید در تمام بیماران مبتلا به DM در ارزیابی اولیه و مراقبتهای بعدی اندازه گیری شود مکمل SMBG چون در روش SMBG ممکن است هیپوگلیسمی شبانه و یا پس از غذا مشخص نشود ولی با HbA1C معلوم شود.

نکته: HbA1C یک عامل پیش بینی کننده عوارض مزمن DM می باشد و تا حدودی بازتاب کنترل SMBG هم می باشد.

نکته مهم: هدف اصلی کنترل قند در دیابتی ها تنظیم دقیق HbA1C است ولی سطح آن در افراد مختلف فرق می کند و بر اساس شرایط بیمار مثل جنبه های طبی، اجتماعی و شیوع زندگی بیمار تعیین می شود و به آن رویکرد محور بیمار Patient-center approach می گویند ولی در کل در اغلب بیماران HbA1C کمتر از ۷٪ مقدار

هدف است ولی در جوانان مبتلا به DM1 زیر ۶/۵٪ تعیین شده است و یا در بیماران خیلی کم سن و سال و یا خیلی مسن و یا بیمارانی که مدت کمی احتمالا زنده می مانند مقادیر بالاتری از HbA1C مناسب است مثلا ۸/۵ یا ۸٪.

کنترل شدید قند خون مثلا HbA1≤6% هم مفید نیست و در بیماران DM2 و افراد دارای عوامل خطرساز قلبی- عروقی چون با ریسک هیپوگلیسمی همراه هست می تواند خطرناک باشد.

نکته: در بیماران دیابتی که دچار Hypoglycemia Unawareness هستند، HbA1 هدف معمولا کمتر از 7.5-8 است.

نکات:

۱- کنترل بهتر قند خون در بیماران DM2 در اوایل بیماری که هنوز خطر CVD کم است احتمال ایجاد عوارض قلبی را کمتر می کند ولی این اثر ممکن است پس از یک دهه خود را نشان دهد.

۲- کنترل شدید قند خون در بیماران دیابتی دارای CVD و یا خطر بالای داشتن CVD نه تنها مفید نیست بلکه بدلیل احتمال ایجاد هیپوگلیسمی مضر هم می‌باشد و در این افراد هدف HbA1C<7% مناسب نیست.

۳- در جمعیت پرخطر DM2 مثل افراد مسن و CVD باید از هیپوگلیسمی جلوگیری کرد.

۴- بهبود HbA1C خطر عوارض میکروواسکولار دیابتی را کم می‌کند حتی اگر روی عوارض ماکروواسکولار مثل CVD اثر کمی داشته باشد.

نکته: اندازه‌گیری Hb_1AC در **هموگلوبینوپاتی‌ها (تالاسمی)، آنمی‌های همولیتیک، اورمی، رتیکولوسیتوز و تزریق اخیر خون** کمک کننده نمی‌باشد. در این موارد از **پره آلبومین گلیکوزیله** استفاده می‌شود. (میزان گلوکز خون را طی ۲ هفته گذشته نشان می‌دهد)

نکته مهم: بر اساس توصیه ADA باید Hb A1C حداقل **۲ بار در سال اندازه‌گیری شود** و اگر قند خون به خوبی کنترل نباشد یا روش درمان تغییر کرده باشد **باید هر ۳ ماه یکبار چک شود.**

ارتباط مقدار تقریبی A1C با گلوکز متوسط خون به صورت زیر است:

A1C=6% ← قند پلاسما: ۱۲۶
A1C=7% ← قند پلاسما: ۱۵۴
A1C=8% ← قند پلاسما: ۱۸۳
A1C=9% ← قند پلاسما: ۲۱۲
A1C=10% ← قند پلاسما: ۲۴۰
A1C=11% ← قند پلاسما: ۲۶۹
A1C=12% ← قند پلاسما: ۲۹۸

نکته: در موارد زیر حتماً باید کتون خون و ادرار چک شود (شک به DKA وجود دارد):

۱. قند خون بالای ۳۰۰
۲. تهوع، استفراغ و درد شکم
۳. ابتلا به بیماری‌های دیگر

***مثال:* دختر جوانی با درد شکم و استفراغ به مطب مراجعه کرده است. سابقه دیابت دارد. FBS بیمار ۳۴۰ است. اقدام بعد؟**

الف: تجویز N/S
ب: آکاربوز
ج: افزایش انسولین
د: بستری در اورژانس و اندازه‌گیری کتون‌ها
جواب: د

نکته: اندازه‌گیری **بتاهیدروکسی بوتیرات خون** نسبت به سایر آزمایشات کتونی خون و ادرار، ارجحیت دارد.

نکته: در بیمارانی که تغذیه کامل وریدی دریافت می‌کنند باید انسولین به محلول TPN اضافه شود.

اهداف کنترل قند خون در بالغین

اهداف درمانی در دیابت:

۱- Preprandial Glucose (FBS) :mg/dl ۸۰-۱۳۰
۲- Postprandial Glucose ۲ ساعت بعد از غذا: کمتر از ۱۸۰mg/dl
۳- HbA_1c: **کمتر از ۷٪ (کنترل A1C هدف اولیه در درمان دیابت می‌باشد)** کنترل شدیدتر آن (6%≥A1C) مفید نیست و در بیماران مبتلا به DM II و یا دارای ریسک فاکتور قلبی عروقی خطرساز هم می‌شود.
۴- LDL<100
۵- HDL>40 (مردان) و HDL>50 (زنان)

۶- TG<150
۷- BP<130/80 (در صورت پروتئینوری BP=125/75)

توجه: اخیرا گذاشتن اهداف درمانی برای مقادیر پروفایل چربی کم کاربرد شده و عموما انجام نمی‌شود.

توجه مهم: وقتی بیمار مبتلا به دیابت شرایط فوق را داشت، درمان نیاز به دستکاری ندارد، چون بیمار مستعد هیپوگلیسمی می شود و درمان را مثل قبل ادامه می دهیم، مگر این که به کنترل دقیق (intensive) نیاز داشته باشد.

TABLE 418-1 GUIDELINES FOR ONGOING, COMPREHENSIVE MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES

- Optimal and individualized glycemic control
- Self-monitoring of blood glucose (individualized frequency)
- HbA_{1c} testing (2–4 times/year)
- Patient education in diabetes management (annual); diabetes-self management education and support
- Medical nutrition therapy and education (annual)
- Eye examination (annual or biannual)
- Foot examination (1–2 times/year by physician; daily by patient)
- Screening for diabetic nephropathy
- Blood pressure measurement (quarterly)
- Lipid profile and serum creatinine (estimate GFR)
- Influenza/pneumococcal/hepatitis B immunizations
- Consider antiplatelet therapy

Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}

کنترل شدید قند در DM1 (Intensive management) (مهم)

هدف از کنترل شدید قند، **رساندن و حفظ گلوکز خون در سطح طبیعی** یا تقریبا طبیعی است. این روش مستلزم مونیتورینگ دقیق و مداوم، ثبت دقیق B.S خون و تجویز رژیم غذایی بیمار و رژیم انسولینی با تزریق متعدد روزانه (MDI) است و برای همه بیماران مقدور و مقرون به صرفه نیست.

فواید کنترل شدید قند عبارتست از:

۱- کاهش عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار دیابت که علی‌رغم یک دوره کنترل قند، باقی مانده‌اند

۲- احساس سلامتی بیشتر در بیمار

۳- کاهش عوارض جنینی در زنان حامله دیابتیک

۴- افزایش تولید C Peptide در بیمارانی که DM نوع یک در آنها به تازگی تشخیص داده شود که باعث کنترل بهتر قند و کاهش ریسک هیپوگلیسمی می‌شود (کنترل شدید در مورد اخیر قویا مورد حمایت قرار گرفته است)

درمان DM تیپ یک

برای **درمان DM تیپ یک** فقط انسولین تجویز می کنیم

انسولین‌ها به دودسته کلی تقسیم می شوند:
short acting و long acting

الف) انسولین‌های short acting:

۱. regular (مشابه اسید آمینه‌های انسولین طبیعی بدن)
۲. lispro (جذب در چربی بسیار زیاد است و تمایل کمی به تجمع دارد)
۳. aspart
۴. glulisine

در صورت تزریق SQ شروع اثر regular **بعد از نیم تا یک ساعت و اوج اثرش بعد از ۳-۲ ساعت و طول اثرش ۶-۴ ساعت است** ، ولی در ۳ مورد آخر شروع اثر ۱۵ دقیقه است و اوج اثرشان ۱-۰/۵ ساعت بعد و مدت اثرشان ۴-۳ ساعت است.

انسولین‌های کوتاه اثر جهت تصحیح قند post.prandial تجویز می‌شوند. در موارد گاستروپارزی بهتر است فرم کوتاه اثر بلافاصله پس از غذا خوردن تزریق شود.

نکته: Aspart , Lispro باید **قبل از خوردن غذا** (در زمانی کمتر از ۲۰دقیقه یا بلافاصله بعد از غذا) تزریق شوند. رگولار نیم ساعت تا ۴۵ دقیقه قبل از خوردن غذا داده میشود.

ب)انسولین‌های long acting:

۱- NPH: شروع اثر ۳-۲ ساعت بعد از تزریق SQ، اوج اثر ۱۰-۸ ساعت بعد و طول اثر ۱۶-۱۰ ساعت است (پس NPH تزریقی صبح، قند ساعت 4PM را کنترل می‌کند).

۲- glargine: شروع اثر 4h-۳ بعد، مدت اثر تا ۲۴

۳- detemir: شروع و مدت اثر آن مانند گلارژین است.

۴-Degludec: از جدیدترین انسولین‌های موجود در بازار است که در ایران نیز دریافت می‌شود. شروع اثر 1-9h بعد، مدت اثر تا ۴۲ ساعت، بدون Peak اثر.

نکته: به تازگی نسل جدیدی از انسولین‌های استنشاقی وارد بازار شده است که همراه با وعده‌های غذایی مصرف می‌شوند و میزان اثر و ویژگی‌های مشابه انسولین Regular دارند. البته سرفه و تنگ شدن راه‌های هوایی از عوارض خطرناک آن است که به همین دلیل در افراد مبتلا به بیماری‌های ریوی (آسم، COPD) و افراد سیگاری محدودیت مصرف دارد. به طوری که قبل از شروع مصرف باید تست‌های ریوی و FEV1 چک شود.

نکته : پیک اثر انواع انسولین اهمیت دارد، زیرا تعیین می کند قند چه وعده ای توسط چه نوع انسولینی کنترل می گردد.

باید در صورت نیاز به مخلوط کردن دو نوع انسولین مثل رگولار و NPH **اول رگولار** را کشید و سپس NPH را و بلافاصله پس از کشیدن در سرنگ تزریق شوند و بصورت مخلوط شده نگهداری نشوند. فرم‌های کوتاه اثر را ۱۰ دقیقه قبل از غذا یا همراه غذا و فرم طولانی اثر را ۴۵-۳۰ دقیقه قبل از غذا تزریق می‌کنند.

توجه: انسولین‌های گلارژین ، detemir و Degludec با هیچ انسولین دیگری نباید مخلوط شوند.

گلارژین و دتمیر پیک اثر ندارند و خیلی آهسته آزاد می‌شوند، بنابراین عارضه هیپوگلیسمی در آنها کمتر است. (در گلارژین کمترین) و گاهی تزریق دوبار در روز این دو فرآورده لازم می‌شود

توجه: جدیدا یکسری فراورده‌های انسولین بصورت «قلم» ساخته شده‌اند که استفاده از آنها برای بیماران راحت‌تر می‌باشد و انسولین مخلوط هم وجود دارد.

روش های تجویز انسولین

این روش از انعطاف کمی برخوردار است و در DM1 باعث کنترل قند در حد نرمال نمی‌شود.

A) روش مرسوم (Conventional):

انسولین را با دوز 1U/kg ۰/۵–۱ (در دیابت تیپ ۱) شروع می کنیم که :

۱- ۲/۳ از کل دوز را صبح تجویز می کنیم : (۲/۳ به صورت NPH و ۱/۳ به صورت رگولار)

۲- ۱/۳ از کل دوز را عصر تجویز می کنیم (۱/۲ به صورت NPH و ۱/۲ به صورت رگولار)

نکته : انسولین رگولار قبل از غذا، قند Post prandial همان وعده را کنترل می کند و انسولین NPH ، قند ۱۲–۱۰ ساعت بعد را کنترل می کند و در کل باید حداقل ۵۰٪ کل انسولین طولانی اثر باشد

- **قانون های تنظیم دوز انسولین به صورت زیر است:**

۱- FBS صبح را NPH شب قبل کنترل می کند.

۲- BS بعد از صبحانه را رگولار صبح کنترل می کند. (۹ AM)

۳- BS ساعت ۴ PM را NPH صبح کنترل می کند.

۴- BS ساعت ۱۰ PM (bed time) را رگولار عصر کنترل می کند.

۵- کنترل قند بعد از غذا (P.P) با رگولار قبل از غذا صورت می گیرد.

◆ عوارض تجویز انسولین به روش مرسوم:

۱) **Somogi phenomenon** : هیپرگلیسمی بعد از هیپوگلیسمی است. بعضی افراد دیابتی دوز انسولین NPH شبانه بالایی دارند.

بنابراین **نیمه شب هیپوگلیسمی (سردرد، تعریق، کابوس شبانه)** پیدا می کنند و به علت مقابله هورمونی **قند خون صبح بالا** می رود، **پس نباید انسولین NPH شب را زیاد کنیم.**

تشخیص آن ، با چک قند خون نیمه شب (۴–۳ صبح) داده می‌شود.

درمان شامل: کاهش NPH شب یا تزریق آن قبل از خواب، (به جای قبل از شام است ؛ یعنی ساعت PM ۱۱–۱۰ می زنیم تا پیک آن در ساعت ۷–۶ صبح بیفتد. در آن موقع بیمار بیدار است و صبحانه می خورد، این روش بهتر است) **تزریق NPH قبل از خواب ارجح است.**

۲) **Dawn Phenomenon**: در بعضی بیماران دیابت **تیپ ۱ هورمون رشد شبانه** زیادی ترشح می کنند، پس **قند نیمه شب (۴–۳ صبح) بالایی** هم دارند و **قند صبح هم بالاست.**
تشخیص با چک قند خون نیمه شب است.

درمان : افزایش دوز NPH شب است.

B) روش MDI (Multiple day injection):

Multiple-Component insulin regimen: یعنی ۳ دوز رگولار یا Lispro قبل از هر وعده غذایی و یک دوز انسولین طویل الاثر موقع خواب.

اگر چه کنترل قند خون بهتری می دهد، ولی **عارضه مهم آن هیپوگلیسمی است (HbA1c را کاهش می دهد).**

در ۵۰٪ از بیمارانی که انسولین می گیرند، هیپوگلیسمی شبانه رخ می دهد. معمولاً بیمار تعریق شبانه، کابوس و بی خوابی و سردرد و خروپف دارد.

نکته: اگر بیماردیابتی که تحت درمان با انسولین است، درچک روزانه قند قبل از غذا، متوجه بالا بودن مقدار قند نسبت به قند مطلوب شود، مقدار انسولینی که اضافه می شود از دو فرمول یا روش محاسبه می شود:

الف. به ازای هر 50 mg/dl واحد قند خون ۱ واحد انسولین کوتاه‌اثر اضافه شود (در آخر فصل ذکرکرده اگر بیمار چاق باشد ۲ واحد انسولین نیاز است و اگر لاغر باشد ۱ واحد)

ب. $\frac{(\text{قند مطلوب} - \text{قندخون}) \times \text{وزن بیمار}}{۱۵۰۰}$ = مقدار انسولینی که باید اضافه شود.

این فرمول برای شروع تجویز انسولین در بیماران بستری مفید است.

C) روش پمپ انفوزیون :

در این روش از انسولین Lispro، گلولیزین یا اسپارت استفاده میگردد. پمپ به طور دائم انسولین ترشح می کند و کنترل مقدار آن با خود بیمار و بر اساس شرایط است. پس بیمار باید فردی با سواد و پولدار ! (گران است) باشد.

این روش قند خون را بهتر کنترل می‌کند، ولی عارضه مهم آن **هیپرگلیسمی** و DKA است. چون ممکن است به علت بسته شدن سوزن پمپ انسولین خارج نشود.

◆ داروهای دیگر :

داروی تزریقی که هم دردرمان DM I و هم در درمان DM II که با انسولین درمان می‌شوند مورد تایید قرار گرفته است، Pramlintide (پرام لینتاید) می باشد که آنالوگ آمیلین است **که مکانیسم اثر آن شامل موارد زیر است:**

۱- کاهش ترشح گلوکاگون

۲- کم کردن سرعت تخلیه معده

۳- کاهش قند post.p

(اما سطح انسولین را تغییر نمی‌دهد)

معمولا **همراه با انسولین** تزریق می‌شود. HbA_{1c} را تا حد کمی (۰/۵٪-۰/۲۵) کاهش میدهد و از نوسانات شدید گلوکز در ارتباط با غذا جلوگیری می‌کند شایعترین عارضه آن تهوع و استفراغ است (به همین دلیل دوز آن باید آهسته افزایش یابد) و در صورتی که با **انسولین** استفاده شود، باید **دوز انسولین را کاهش** داد. چون می‌تواند فرد را مستعد هیپوگلسیمی نماید. لازم به ذکراست در **موارد گاستروپازی و همراه با داروهایی که کاهش سرعت تخلیه معده می‌دهند، نباید استفاده شود.**

✍ **نکته:** Pramlintide در افراد دیابتی دچار Hypoglycemia unawareness به دلیل مهار گلوکاگون محدودیت مصرف دارد.

◆ تدابیر درمانی دیابت نوع ۲:

۱- غربالگری و درمان عوارض دیابت:

✓ رتینوپاتی
✓ بیماری قلبی- عروقی
✓ نفروپاتی
✓ نوروپاتی
✓ سایر عوارض

۲- درمان اختلالات همراه:

✓ دیس لیپیدمی
✓ هیپرتانسیون
✓ چاقی
✓ بیماری کرونری قلب

۳- کنترل گلوکز خون:

✓ رژیم غذایی/ شیوه زندگی
✓ ورزش
✓ داروها

برای کنترل DM تیپ دو می توان از داروهای خوراکی کاهنده قند خون و ترشح کننده انسولین داروهای کاهنده تولید گلوکز، افزاینده حساسیت به انسولین و تقویت کننده‌های اثر GLP-1 استفاده کرد. اهداف کنترل قند هم مثل DM تیپ یک است.

داروهای خوراکی پائین آورنده‌ی قند خون

اکثر پزشکان و بیماران استفاده از دارو خوراکی را به عنوان اولین انتخاب ترجیح می‌دهند.

۱. سولفونیل اوره ها :

با مهار کانال های پتاسیمی **سبب افزایش ترشح انسولین آندوژن** می گردد. بیشتر در کسانی که **کمتر از ۵ سال از شروع دیابت آنها میگذرد**، استفاده می‌شود. دو نسل اول و دوم دارند. داروهای نسل اول طولانی اثر هستند **(کلرپروپامید، تولبوتامید، تولازامید)** و **هیپوگلیسمی** می‌دهند. بیشتر نسل دوم این داروها استفاده میشوند (گلی بوراید یا همان گلی بن کلامید، گلی پیزید، glimepiride که شروع اثر سریعتر و قند خون بعد از غذا را بهتر کنترل می‌کنند ولی چون نیمه عمر کوتاهی دارند باید بیش از یک بار در روز مصرف شوند.)

گلی بوراید نیمه عمر ۳h-۶ دارد و دفع کبدی و کلیوی دارد. ولی **گلی پیزید منحصراً دفع کبدی دارد.** متابولیسم glimepiride هم، هم کبدی و هم کلیوی است. بنابراین گلی‌بوراید و glimepiride در نارسایی کلیوی تجویز نمی‌شود. گلیمپراید و گلیپیزاید را بصورت دوز واحد مصرف کرده و بر گلی‌بوراید **ارجح هستند.**

✪ **توجه :** **meglitinid** ها شامل **(پاگلیناید (Repaglinide) و ناتاگلیناید (Nateglinide)** نیز مهار کننده کانال پتاسیمی و **ترشح کننده انسولین** هستند، ولی ساختمان مشابه سولفونیل اوره ندارند. **اثر آنها شامل:** FBS↓ ، Postprandial BS↓ و HbA1c↓ است و قبل یا حین غذا خوردن باید تجویز شوند

سولفونیل اوره‌ها و مگیلتینیدها با افزایش سریع ترشح انسولین اندوژن و افزایش C-peptide همراه هستند. این داروها باید **با فاصله کمی قبل از شروع غذا داده شوند.** میزان گلوکز ناشتا و

بعد از غذا را کاهش می‌دهند. با دوز کم شروع می‌شوند وهر ۲-۱ هفته یکبار براساس SMBG اضافه شوند دو داروی glimepiride و glipizae در افراد مسن ترجیح داده می‌شوند.

عوارض: هیپوگلیسمی(شایعترین عارضه است که می تواند بر اثر مصرف الکل، نارسایی کلیه و تاخیر در غذا خوردن تسریع گردد)، **افزایش وزن و هیپر انسولینمی.**

نکته: برای پیشگیری از هیپوگلیسمی در مواقع ناشتایی ضروری، سولفونیل اوره‌ها باید قطع شوند. هیپوگلیسمی ناشی از این داروها به خصوص گلی بن کلامید طولانی است، به همین دلیل در هیپوگلیسمی ناشی از آنها باید بیمار **حداقل** به مدت **۷۲-۴۸ ساعت** در بیمارستان بستری شود.

بدلیل افزایش سطح انسولین و بهبود کنترل گلوکز افزایش وزن یکی از عوارض سولفونیل اوره‌هاست ولی افزایش مرگ و میر قلبی در اثر استفاده از این داروها مشاهده نشده است.

سولفونیل‌اوره‌ها تداخل دارویی دارند با: الکل، **وارفارین**، کتوکونازول، مهارکننده های α گلوکوزیداز، آسپرین و فلوکونازول.

منع مصرف: نارسایی کبد و نارسایی کلیه (**گلی پیزید را میتوان در نارسایی کلیه تجویز کرد**)

نسل اول یعنی کلرپروپامید (دفع کلیوی) و تولبوتامید (دفع کبدی) دیگر به کار نمی روند.

۲. بی گوانیدها : کاهنده گلوکز کبدی:

سر دسته این گروه **متفورمین** است. این **دارو با کاهش تولید کبدی گلوکز، سبب ↓FBS می شود** (مهمترین مکانیسم) و **با افزایش مصرف گلوکز غیر وابسته به انسولین** Postprandial BS را کاهش می دهد و سبب کاهش وزن می شوند. HbA_1C را ۲-۱٪ می‌کاهد. **پروفایل لیپیدی را بهبود می بخشد ولی هیپوگلیسمی نمی دهد.**

فقط حین مصرف مرتب باید **عملکرد کلیه** بیمار را بررسی کرد.

بهترین انتخاب در بیماران چاقِ دیابتِ تیپ دو با اختلالات لیپیدی هستند. **دوز** متفورمین mg/BD ۱۰۰۰ - ۵۰۰ است یعنی قبل از افزودن داروی دوم، دوز متفورمین تا 1000mg، ۲ بار در روز افزایش داده می‌شود.

عوارض: شایعترین عوارض، **گوارشی** است (شامل دردشکم و دیس پپسی، تهوع ، استفراغ ، احساس طعم فلزی در دهان، بی‌اشتهایی). **اسیدوزلاکتیک عارضه** دیگر است. در افرادی که طولانی مدت متفورمین مصرف می‌کنند. سطح Vit B12 نسبت به افراد سالم ۳۰٪ کاهش می‌یابد.

نکته: یک فرم طولانی رهش متفورمین وجود دارد که ممکن است عوارض گوارشی کمتر داشته باشد.

نکته: متفورمین را می‌توان هم به عنوان تک دارویی هم ترکیب با سایر داروها یا انسولین تجویز کرد.

نکته مهم: به دلیل شروع اثر آهسته متفورمین باید دوز آن هر ۳-۲ هفته بر اساس نتایج SMBG تنظیم شود و افزایش یابد.

کنترااندیکاسیون‌های مصرف بی گوانیدها عبارتند از(مهم):

- a. 45 ml>GFR
- b. بیماری‌های کبدی
- c. CHF (نارسایی احتقانی قلب)
- d. هیپوکسی شدید
- e. هر نوع اسیدوز
- f. افراد شدیداً بد حال و افرادی که قادر به خوردن از راه دهان نیستند.
- g. افرادی که می خواهند جهت IVP یا آنژیوگرافی ماده حاجب رادیوگرافی دریافت کنند (باید متفورمین ۳-۲ روز قبل قطع شود، تا خطر نفروپاتی این داروها کاهش یابد. به جای آن انسولین شروع می شود و تا ۳-۲ روز بعد از IVP ادامه می یابد.)

نکته: پیشنهاد شده که برای استفاده از فواید خوب متفورمین در 30>GFR استفاده نشود و 45>GFR کاهش دوز شود.

۳. مهار کننده‌های آلفا -گلوکوزیداز:

قندهای دی ساکاریدی در پرزهای روده توسط آنزیم آلفا- گلوکوزیداز به قند ساده تبدیل می گردند. از داروهای این گروه **آکاربوز و میگلی تول** (miglitol) را می توان نام برد. بیشتر در بیمارانی کاربرد دارد که Post Prandial BS بالایی دارند.

این داروها روی HBA_{1c} اثری ندارند، چون FBS را کاهش نمی‌دهند و هیپوگلیسمی هم نمی دهند (مگر با گلی بنکلامید مصرف شود که باعث افزایش عوارض سولفونیل اوره می‌شود) تأثیری در مصرف گلوکز یا ترشح انسولین ندارند. باید درست قبل از وعده غذایی مصرف شوند.

نکته: باید از درمان همزمان با رزین‌های اسیدهای صفراوی و آنتی‌اسیدها اجتناب نمود.

عارضه : آنها شامل اسهال، نفخ و اتساع شکم است.

کنترااندیکاسیون‌های مصرف مهارکننده های α گلیکوزیداز عبارتند از:

۱) IBD (بیماری التهابی روده)
۲) گاستروپارزی
۳) Cr بیش از ۲ (مهمترین)
۴) نارسایی کبد

نکته: اگر هیپوگلیسمی ایجاد کند باید فقط گلوکز تجویز شود چون تجزیه و جذب کربوهیدرات‌های مرکب با تأخیر صورت می‌گیرد.

۴.تیازولیدیندیون ها :

تروگلیتازون، پیوگلیتازون و روزیگلیتازون سه دارو از این گروهند.

سبب **کاهش مقاومت به انسولین** می شوند و مصرف گلوکز را افزایش می دهند و **FBS و انسولین خون را کاهش میدهند.**

اثرات تیازولیدیندیون‌ها : ۱- کاهش چربی دور شکم ۲- تحریک ترانسمیتر Post receptor ۳- کاهش چربی کبد ۴- کاهش انسولین سرم.

نکته: در افراد مقاوم به انسولین و سابقه TIA و MI ریسک عود این عوارض به دنبال مصرف این دسته دارویی تا حد زیادی کاهش می‌یابد.

عوارض آنها عبارتند از :

۱- **عارضه کبدی (مهمترین عارضه): قبل از مصرف** و از زمان مصرف **هر ۲ ماه** تا یکسال باید LFT چک شود(تروگلیتازون بعلت این عارضه حذف شده است). سپس به صورت دوره‌ای چک شود.

۲- **افزایش خفیف وزن و ادم محیطی** به علت احتباس مایع

۳- **افت مختصر هماتوکریت**

نکته: احتمال افزایش خطر سرطان مثانه توسط پیوگلیتازون در حال بررسی می‌باشد

۴- احتمال اندک هایپوگلیسمی

۵- اختلال لیپید (پیوگلیتازون **TG را کاهش می دهد، ولی مختصری LDL و HDL را افزایش می دهد.** اما روزی‌گلی‌تازون هر ۳ را افزایش می‌دهد.)

۶- **روزیگلیتازون** به علت اختلال در جذب Ca با **خطر شکستگی استخوانی** همراه است و **ادم ماکولا و MI** را افزایش میدهد.

۷- **القای تخمک‌گذاری در زنان قبل از یائسگی** و افراد مبتلا به PCOS.

۸- با مصرف Pioglitazone ریسک سرطان مثانه افزایش می‌یابد.

نکته: این داروها اغلب به عنوان خط اول درمان به کار نمی‌روند و فقط در شرایط بسیار خاص که بقیه‌ی داروها مفید نیستند بکار می‌روند.دیده شده این دسته در بهبود بیماران دیابتی که همزمان کبد چرب دارند تأثیر بیشتر دارد و باعث بهبود کبد چرب می‌شود.

کنترااندیکاسیون‌های مصرف تیازولیدیندیونها عبارتند از :

۱- مشکلات کبدی و کلیوی
۲- حاملگی
۳- نارسایی قلبی کلاس III و IV

نکته مهم: در خانم‌های باردار، هیچگونه داروی خوراکی دیابت استفاده نمی‌شود.

۵.آگونیست‌های GLP-1= جزء اینکرتینها هستند که بطور همزمان با انسولین از روده باریک ترشح می‌شوند:

شامل Liraglutide و Exenatide، Lixisenatide Albiglutide و Dulaglutide است.

کوتاه اثرها: بر قند سپس از غذا اثر می‌کنند (Lixisenatide)

طولانی اثرها: بر قند سپس از غذا و ناشتا اثر دارند (Liraglutide, Exenatide, Albiglutide, Duluglutide)

داروی جدیدی که در درمان DM II به کار رفته است Exenatide است، که اثرات آن به صورت زیر است:

۱. ترشح انسولین را زیاد میکند.
۲. ترشح گلوکاگون را کم می کند.
۳. سرعت تخلیه معده را کم میکند.
۴. وزن و اشتها را کم می کند.
۵. HbA_{1c} را مقدار محدودی (۱٪-۰/۵) کاهش میدهد.

این دارو نباید با انسولین به طور همزمان مصرف شود، چون شدیدا هیپوگلسمی ایجاد می‌کند، ولی با سایر داروها تجویز می شود و خودش به تنهائی هیپوگلیسمی نمی‌دهد.

داروی جدید دیگر این خانواده **Liraglutide** است. در کل این دسته داروها را باید با دوز کم آغاز کرد تا عوارض جانبی به حداقل برسد و سپس کم کم افزایش دوز داد. مهمترین عارضه محدود کننده‌ی مصرف این داروها، **حالت تهوع** است

سایر عوارض این دسته غیر از تهوع، استفراغ، اسهال، پانکراتیت و کاهش عملکرد کلیه است

نکته: لیراگلوتاید بدلیل افزایش خطر تومورهای سلول C، تیروئید در موش‌ها، از طرف FDA تحت بررسی شدید است و در افراد مبتلا به MTC و سندرم MEN کنترااندیکه است.

کنترااندیکاسیون مصرف: هایپرکلیسمی، هیپرتری گلیسریدمی، مصرف زیاد الکل، افراد مستعد پانکراتیت، بیماری‌های پانکراس

۶.مهار کننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز –۴:

دسته جدیدی از داروهای خوراکی دیابت هستند که از تخریب GLp-1 طبیعی جلوگیری می‌کنند و سبب افزایش تأثیر اینکرتین می‌شوند همچنین **ترشح انسولین** را تقویت می‌کنند که عبارتند از ساکساگلیپتین، سیتاگلیپتین، ویلداگلیپتین (بدون اینکه هیپوگلیسمی یا افزایش وزن بدهند) به نظر می‌رسد که بیشتر **برسطح گلوکز خون بعد از غذا** تأثیر داشته باشند. این داروها را می‌توان به صورت منفرد یا در ترکیب با سایر داروهای خوراکی دیابت به کار برد. دوز آنها در نارسایی کلیه باید تعدیل شود. عوارض جانبی این داروها اندک است. به طور کلی در افراد الکلی و مبتلا به بیماری‌های پانکراس، هایپرکلسمی و هایپرتری‌گلیسریدمی ممنوعیت مصرف دارند.

۷.رزین‌های اتصال یابنده به اسیدهای صفراوی:

مثل Colesevelam که به صورت محلول خوراکی یا قرص وجود دارد. این دسته داروها نحوه اثرشان در کاهش قند خون تا کنون چندان **مشخص نشده است.**

شایعترین عارضه جانبی این داروها، عوارض گوارشی است (یبوست، درد شکم، تهوع) همچنین می‌توانند سبب افزایش TG شوند.

۸. بروموکریپتین:

یک فراورده آن به نام **Cycloset** در سال ۲۰۰۹ توسط FDA برای درمان DM تیپ II تأیید شده اما نقش آن در درمان دیابت تیپ II **هنوز مشخص نیست.**

۹.SGL2 Inhibitors (مهار کننده‌های SGL2):

داروهای جدید مهار کننده هم انتقال سدیم–گلوکز 2 یا SLGT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitor) این داروها در توبولهای پروگزیمال کلیه اثر کرده و سبب مهار هم انتقال گلوکز و سدیم شده و بدین ترتیب سبب افزایش دفع گلوکز از ادرار می شوند و هیچ اثری روی انسولین یا گیرنده آن ندارند ولی چون قند ادرار بالا می رود احتمال عفونتهای ادراری و واژینال با مصرف این داروها زیادتر می شود.

مثال:

- Canagliflozine
- Dapagliflozine
- Empagliflozine

عوارض : افزایش عفونت ادراری و واژینال، دهیدراتاسیون، افزایش احتمالی هیپوکالمی، کاهش وزن خفیف، افزایش ریسک DKA، افزایش خطر نارسایی حاد کلیه، کاهش خفیف در فشار خون سیستولی.

نکته: **شاید سبب افزایش خطر سرطان دستگاه ادراری و مثانه شوند.**

در بیماران مبتلا به دیابت بدون ترشح انسولین، دیابت تیپ I و دیابت پانکرآتوژنیک ممنوعیت مصرف دارند.

نکته: Canagliflozin باعث افزایش موارد شکستگی استخوان و قطعی دست و پا می‌شود.

- از بین سه داروی این دسته فقط Empagliflozin در بازار دارویی ایران یافت می‌شود.

نحوه درمان دارویی در دیابت تیپ II

شدت هایپرگلیسمی در انتخاب اولین شکل درمان موثر است:

اگر قند بیمار از ۱۲۶ مختصری بالاتر باشد یا قند P.P کمی از ۲۰۰ بالاتر باشد، بهتر است تا ۴-۳ هفته **رژیم و ورزش** بدهیم.

اگر کنترل نشد، دارو را شروع می کنیم . پس؛

۱- MNT + ورزش

نکته: این دسته تا ۳۵٪ عوارض قلبی و عروقی ناشی از دیابت را می‌کاهند.

۲- اگر بعد از ۴-۳ هفته قند کنترل نشود، بایستی درمان دارویی انجام شود .

برای انتخاب اولین داروی پایین آورنده گلوکز خون، برفرض اینکه MNT و فعالیت بدنی حداکثر اثر خود را کرده باشند چند راهکار پیشنهاد شده است:

۱- **FBS زیر 200-250 میلی گرم** اغلب با یک داروی خوراکی پاسخ می دهد.

۲- **FBS بالای ۲۵۰** اغلب به یک دارو پاسخ نمی دهد ولی بهتر است با یک دارو شروع شود و مرحله به مرحله و به آهستگی داروی دوم اضافه شود.

۳- **FBS بالای ۳۰۰** و یا هیپرگلیسمی با علائم بالینی شدید دارند می توان درمان اولیه را با انسولین شروع کرد مثل بیماران مبتلا به سندرم هیپراسمولار چون در این سطح از گلوکز احتمال مسمومیت با گلوکز در سلولهای بتاپانکراس زیاد است و با تزریق انسولین میزان ترشح انسولین اندوژن زیادتر می شود و اثر داروهای خوراکی را زیادتر می کند.

نکته: می توان به عنوان خط اول بر اساس شرایط بیمار هر کدام از داروهای ذکر شده و حتی انسولین را به عنوان خط اول درمان DM2 استفاده کرد. از بین داروهای ذکر شده بجز سولفونیل اوره ها هیچکدام باعث هیپوگلیسمی مستقیم نمی شوند مگر بصورت ترکیبی استفاده شوند.

◆ انتخاب دارو به صورت زیر است:

در بیماران DMII معمولاً اولین دارویی که تجویز می کنیم، **متفورمین** (1500-2000mg حداکثر دوز) است.

مزایای شروع اول متفورمین: کاهش وزن خفیف، ارزان، نداشتن هیپوگلیسمی ، کاهش میزان انسولین و بهبود خفیف لیپیدها. اگر بیمار قادر به تحمل متفورمین نبود می توان در خط اول از یک محرک ترشح انسولین یا مهار کننده های DPP-4 استفاده کرد.

۳ ماه بعد قند را با HbA_{1c} چک می کنیم. **اگر کنترل نشده بود، داروی دوم خوراکی را اضافه می کنیم** (از هر دسته ای از داروها امکان پذیر است). اگر بازهم بعد از ۳ ماه (با چک HbA_{1c} کنترل نشد، (یا FBS بالای ۲۵۰ باشد) **داروی سوم خوراکی یا انسولین را اضافه می کنیم**، که انسولین کنترل مطلوبتر و پذیرش بهتری دارد.

نکته: در صورتی که فقط قند **Post prandial** بالا باشد، آکاربوز تجویز می‌شود.

انسولین با **دوز ۰/۳-۰/۴U/kg** شروع می‌شود. بهتراست **NPH** باشد و قبل از خواب تزریق شود. به تدریج با افزایش نیاز بـه انسـولین، انسولین دو نوبت در روز و همراه با رگولار تجویز می‌شـود و در صـورت نیاز هر بار ۱۰٪ افزایش می‌یابد.

اگر تصمیم داشته باشیم انسولین به داروهاِیِ خـوراکیِ بیمـاری اضـافه کنیم که در حالِ مصرفِ گلی بن کلامید اسـت، بهتـر اسـت **گلـی‌بـن کلامید را قطع** کنیم و چون مکانیسم اثر این دارو نیز افزایش انسولین است، در حالی که متفورمین مکانیسمی غیر از افزایش انسـولین (کاهش مقاومت به انسولین) دارد و می‌تواند همراه بـا انسـولین تجـویز شود. دوز انسولین را می‌توان هر ۳-۲ روز بـر اسـاس نتـایج SMBG ۱۰٪ تغییر داد و عوارض استفاده از انسولین اضافه وزن و هیپوگلیسـمی است.

◆ نکات ویژه در درمان DM II :

- انسولین باید به عنوان **درمـان اولیـه در DM II** خصوصـا در موارد زیر مد نظر باشد:

۱- **در افراد لاغر یا دچار کاهش وزن شدید.**

۲- **مبتلایان به بیماری زمینه‌ای کلیوی یـا کبـدی (کـه مانع استفاده از عوامل خوراکی می‌شود)**

۳- **در بیماران بستری یا دچار بیماری حاد.**

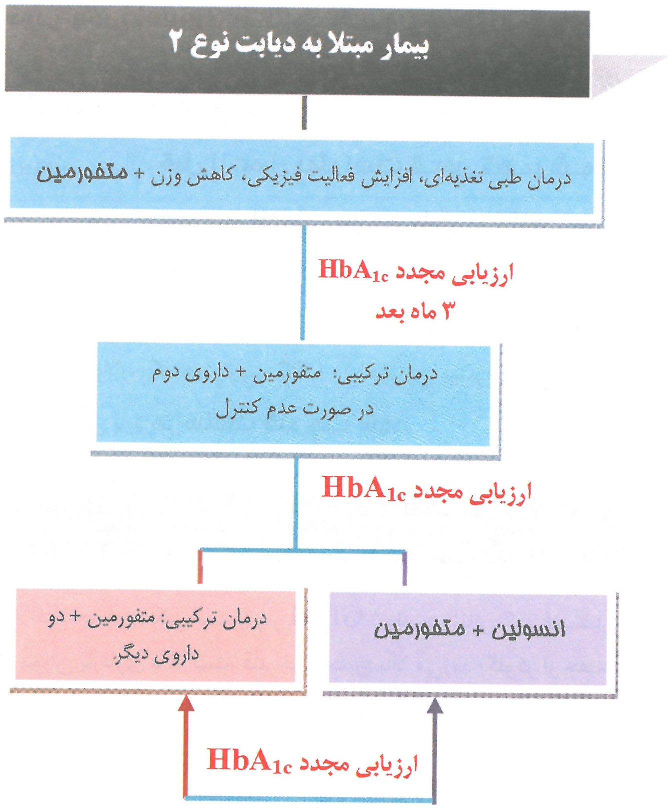
۴- **DM II طول کشیده که به تجـویز ۲ داروی خـوراکی جواب نداده و قند کنترل نمی‌شود**

دوز انسولین در مـوارد فـوق NPH یـا گلارژیـن یـا لاتمیـر ۱۵ قبـل ازخـواب مـی‌باشـد یـا ۰/۴ -۰/۳ واحـد در کیلـوگرم بـر اسـاس نتـایج SMBG هر بار می‌توان دوز انسولین را ۱۰٪ تغییر داد

- داروهای **آکاربوز و گلی بن کلامید خیلی سریع** (چنـد روزه) اما داروهای **متفورمین و تیازولیدیندیونها چند مـاه طـول مـی کشد** تا اثر کننـد. متفـورمین، آکـاربوز و تیازولیدینـدیون‌هـا و آگونیست گیرنده GLP-1 و مهار کننده‌ی DPP-4 بطور مستقیم هایپوگلیسمی نمی‌دهد.
- بهترین معیار برای تنظیم و تغییر دوز داروهـا، HbA_1c اسـت نـه FBS.
- در نهایت اکثر بیمـاران DM II بـه بـیش از یـک دسـته داروی خوراکی برای کنترل قند نیازمند خواهند بود .
- مدرکی دال بر بهتر بودن استفاده همزمان از ۲ یـا چنـد دسـته دارو جهت کنترل قند نسبت به **افزایش تدریجی دوز یـک دارو** (بـه جای ترکیب دوز پایین آن دارو با یک داروی دیگر) وجود ندارد.
- هنگـامی کـه DM تیـپ II وارد مرحلـه کمبـود نسـبی انسـولین می‌شود، (اغلب در موارد طول کشـیده DM) تجـویز انسـولین نیـز برای درمان بیمار ضروری خواهد بود. (علامت این مرحله، **کنتـرل ناکافی قند خون علیرغم تجویز یک یا دو داروی خوراکی پایین آورنده‌ی گلوکز می‌باشد**).

- اگردر دیابت تیپ ۲ نیاز به 1 U/kg انسولین در روز باشد، باید متفورمین یا تیازولیدیندیون‌ها نیز به عنوان داروی مکمل اضافه شوند تا کنترل قند بهتر شود.

مثال: بیماری FBS=125، BS=280، Hb=14.2، Cr=2.1 و HbA_{1c}=9% دارد. چه دارویی برای وی تجویز می‌شود؟
پاسخ: انسولین regular ۱ واحد قبل از غذا. چون Cr وی بالاست.



روش‌های درمانی نوظهور و جدید در دیابت

۱- **پیوند کامل پانکراس:** که اغلب همزمان با پیوند کلیه انجام می‌شود و بیشتر در افراد مبتلا به DM تیپ یک که دارای ESRD هستند، به کار می‌رود.

۲- درمان‌های جدید در دست ابداع برای DM تیپ II:
- مهار کننده هم انتقال دهنده سدیم، گلوکز در کلیه
- فعال کننده‌های گلوکوکیناز
- مهار کننده ۱۱ بتا- هیدروکسی دهیدروژناز (Salsalate)

۳- جراحی Bariatric برای افراد دچار چاقی شدید و مبتلا به DM تیپ II به طور قابل توجهی امیدبخش بوده است. (بیشتر در افراد دیابتی با BMI بالاتر از ۳۰ به کار می‌رود) که علی‌رغم درمان کافی هنوز دچار هایپرگلایسمی کنترل نشده هستند.

FOLLOW UP بیمار دیابتی

در بیماران دیابتی باید هر سال آزمایشات و اقدامات زیر انجام شود:

۱- معاینه چشم سالیانه
۲- میکروآلبومینوری سالانه
۳- پروفایل لیپید و Cr سرم سالانه
۴- آموزش بیمار و MNT
۵- معاینه سالیانه پا
۶- معاینه سالیانه جهت غربالگری نوروپاتی قرنیه دیستال و نوروپاتی اتونوم و اولین معاینه نوروپاتی در DM1 ۵ سال پس از تشخیص و در DM2 پس از تشخیص باید انجام شود که با تست منوفیلامان می‌باشد.
۷- باید واکسن کزاز، پنوموکوک و آنفلوانزا تزریق شود
۸- **هر ۳ ماه فشار خون و HbA_{1c} چک شود.**

همچنین بیمار بایستی **روزانه** اندام خود را معاینه کند و یک تا دو بار در سال پای او توسط پزشک معاینه شود.

نکته: معاینه چشم در DM: ۱- در DM1 ۵ سال پس از تشخیص و DM2 بلافاصله پس از تشخیص ۲- زنان دیابتی باردار و یا اگر قصد بارداری دارند باید قبل از بارداری و در سه ماهه سوم هم به معاینه چشم شوند ۴- اگر سالم بودن هر ۳-۲ سال یکبار کافی است.

نکته: بر اساس نیاز بیماران، می‌توان به بیمار آسپرین نیز تجویز نمود.

راهنمایی‌هایی در مورد مراقبت‌های پزشکی مداوم در بیماران مبتلا به دیابت

اندازه‌گیری گلوکز خون توسط خود بیمار (به دفعات متناسب با شرایط هر بیمار)
آزمایش HbA_{1c} (۲ تا ۴ بار در سال)
آموزش بیمار در مورد نحوه کنترل دیابت (به صورت سالیانه)
آموزش و درمان تغذیه‌ای- طبی (به صورت سالیانه)
معاینه چشم (به صورت ۲-۱ بار در سال) اگر نرمال بود سپس هر ۳-۲ سال
معاینه پا (۱ تا ۲ بار در سال به وسیله پزشک، هر روز توسط بیمار)
بیمار یابی برای نفروپاتی دیابتی (به صورت سالیانه)
اندازه‌گیری فشار خون (هر سه ماه یکبار)
بررسی چربی‌های خون و کراتینین سرم (تخمین GFR) (به صورت سالیانه، صرفنظر از انجام تست میکروآلبومینوری)
ایمن سازی آنفلوانزا- پنوموکوک و هپاتیت
درمان ضد پلاکتی

درمان ضد پلاکتی در دیابت:

توصیه می‌شود آسپرین در افراد دیابتی تیپ I یا II که **یک عامل خطرساز قلبی و عروقی دارند**، به صورت پیشگیری اولیه در مردان بالای ۵۰ سال و زنان بالای ۶۰ سال به کار رود، اما مصرف آسپرین در پیشگیری اولیه افراد دیابتی با عوامل خطر ساز اندک، توصیه نمی‌شود.

هایپرگلیسمی ناشی از کورتون

به نوعی از هایپرگلایسمی اطلاق می‌شود که در آن افراد چه به طور خودسر و چه در طی روند درمانی مجبور به دریافت مقادیر بالاتر از میزان فیزیولوژیک گلوکوکورتیکوئید هستند.
(>5mg prednisone/day)

علل هایپرگلیسمی ناشی از کورتون آن عبارتند از :

۱. اختلال در ترشح انسولین
۲. ↑ مقاومت به انسولین
۳. ↑ تولید گلوکز توسط کبد
۴. کاهش مصرف گلوکز

هیپرگلیسمی آن وابسته به دوز است (dose dependent). اغلب قندهای Post.P بالا است. اگر FBS<200 باشد، گلی بن کلامید یا متفورمین می دهیم ولی اگر FBS>200 بود، داروهای خوراکی ناکافی بوده و **درمان با انسولین لازم خواهد شد.**

Approach به فرد دیابتی بستری در بیمارستان

برای کنترل گلوکز باید در زمان بستری با استفاده از A1C ارزیابی شود. بهترین روش کنترل قند در این بیماران **استفاده از انسولین** است، چون کنترل آن راحت‌تر است و شانس هیپوگلسیمی کمتری دارد.

اهداف میزان گلوکز خون در فرد بستری در بیمارستان طبق نظر ADA

نکات مهم در تجویز انسولین در بیماراستان و بیماران بدحال:

۱- در بیماران بدحال بستری در ICU یا قبل و پس از جراحی بهتر است از تزریق وریدی انسولین رگولار بجای زیر پوستی استفاده شود و مقدار قند خون بدقت در چندین نوبت چک شود.

۲- در بیماران غیربدحال و غیر ICU می توان از انسولینهای طولانی اثر بصورت زیرجلدی برای تأمین مقدار انسولین باید استفاده کرد و از یک انسولین کوتاه اثر قبل از هر وعده غذا جهت تکمیل کنترل قند خون بهره برد.

۳- در بیماران DM1 بدحال و یا بستری در ICU حتما باید انفوزیون انسولین دریافت کنند.

۴- در DM2 هنگام بستری شدن باید تمام داروهای خوراکی قطع شود و جهت کنترل قند از انسولین استفاده شود.

۱. **بیمار شدیدا بدحال**: قند مطلوب خون: ۱۸۰-۱۴۰
۲. **بیمار غیر بدحال**: ۱۴۰-۱۱۰

نکته: در بیمار بستری، **انسولین رگولار** نسبت به آنالوگ‌های انسولین برای انفوزیون وریدی **ارجحیت دارد** چون هم ارزانتر است و هم کارایی یکسانی دارد.

در بی حسی **Spinal**، خطر هیپوگلیسمی وجود ندارد و در صورتی که قبل از عمل انسولین می گرفته، باید انسولین رگولار قطع و دوز NPH ۳۰ – ۴۰٪ کاهش یابد .

دربیهوشی جنرال، **قبل از عمل بهتر است قرص قطع شود** و بیماران تحت **درمانِ انفوزیون مداوم با انسولین رگولار (۰/۵-۱ U/h)** قرار گیرند . باید همراه با انسولین رگولار، قند هم دریافت نمایند، کنند، یعنی ۱۰۰۰cc DW 5% با ۱۰ واحد انسولین رگولار، که هر ساعت ۱۰۰ CC انفوزیون میشود، تجویز شود و در طی عمل باید **هر ساعت قند چک شود.**

دیابت حاملگی (GDM)

۴٪ افراد حامله ممکن است دچار GDM شوند. در زمانی که قندشان در دوران بارداری بالا است، قند خون جنین بالا می‌رود (گلوکز از جفت رد می شود). در نتیجه سطح انسولین در جنین بالا می رود و چون یک هورمون **آنابولیک** است، باعث ماکروزومی جنین می شود.

بررسی از نظر وجود GDM باید برای تمامی خانم‌های باردار غیردیابتی در هفته‌های ۲۸-۲۴ صورت پذیرد که اگر **بالای ۹۵ mg/dl** باشد، می گوییم GDM دارد. اگر BS>95 و یکی از ۳ حالت فوق را داشت، باید GTT برای بیمار انجام شود. این زنان بعد از طی دوران بارداری اغلب قندشان نرمال می شود، ولی در اینها **ریسک ابتلا به DMII ۶۰-۳۰٪ می باشد.**

نکته: **خانم‌های مبتلا به GDM باید هر ۳ سال یک بار از نظر دیابت بررسی شوند.**

درمان GDM با انسولین و MNT می باشد (با هر سطحی از قند خون).

کودکان متولد از این مادران ممکن است دچار چاقی ، IGT و دیابت شوند.

در دوران بارداری اکثرا تمایل به استفاده از انسولین وجود دارد هر چند استفاده از متفورمین و گلی بنکلامید موثر هستند و اثری روی جنین ذکر نشده است. با درمان GDM میزان مرگ و میر مادر و جنین مثل زنان بدون GDM می شود.

نکته: در زن مبتلا به دیابت که قصد حامله شدن دارد حیاتی ترین زمان کنترل قند خون قبل از باروری می باشد لذا این زنان بهتر است قبل از باردار شدن مقدار HbA1C نرمال داشته باشند و مقدار قند در زمان باروری و خصوصا در سه ماهه اول کاملا کنترل باشد. هدف از کنترل حفظ HbA1C فرد حامله پایین‌تر از ۶/۵ است.

نکات:

- درمان **GDM** شامل **رژیم و انسولین** است اما داروی خوراکی مجاز نیست، (البته تحقیقات اثبات کرد که **متفورمین و گلیبوراید** عارضه ندارند).
- قدرت تولید مثل در مردان و زنان مبتلا به DM، طبیعی است.
- دوره‌های قاعدگی ممکن است با تغییراتی در کنترل گلوکز خون در افراد دیابتی همراه باشد.
- در طی بارداری فرد، هر دو ماه یک بار باید اندازه HbA1C محاسبه شود.
- خطر ناهنجاری جنینی در زن بارداری که DM کنترل نشده دارد، ۱۰-۴ برابر افزایش می‌یابد. همچنین احتمال ابتلا به چاقی و DM II در آینده بیشتر است.

Metabolic syndrome

سندرم متابولیک یا سندرم X یا سندرم مقاومت به انسولین مجموعه بیماری‌های متابولیک است که فرد را مستعد ابتلا به بیماری‌های عروقی کرونری CVD و دیابت شیرین DM می‌کند اجزاء این سندرم عبارتند از:

- **چاقی مرکزی**
- **کمبود HDL(در مرد زیر۴۰ و در زن زی ۵۰)**
- **هیپرتانسیون** $\geq 130/80$
- **هیپرتری‌گلیسریدمی** ≥ 150
- **هیپرگلیسمی** ≥ 100

شیوع سندرم متابولیک ارتباط زیادی به سن، نژاد و محل زندگی دارد و بهترین معیار تعریف چاقی مرکزی اندازه **دور شکم** است که هر چه بیشتر باشد چربی احشاء یا داخل شکم زیادتر است و به همان میزان مقاومت به انسولین بالاتر رفته و احتمال CVD و DM2 زیادتر می‌شود. هر چه سن بالاتر روند شیوع سندرم متابولیک زیادتر می‌شود و در هر منطقه جغرافیای میزان شیوع آن متغیر است.

نکته: افزایش دور کمر در زنان و 150<TG و کاهش HDL و FBS بالا در مردان شیوع بیشتری دارد.

◆ ریسک فاکتورها:

۱- **چاقی** : زیاد بودن چربی مرکزی تظاهر اصلی این سندرم است و ارتباط قوی با اندازه دور شکم دارد و بدنبال آن مقاومت به انسولین ولی در برخی بیماران ممکن است از وزن طبیعی برخوردار باشند ولی مقاومت به انسولین و سندرم X را هم داشته باشند

۲- **زندگی کم تحرک:** بسیاری از علائم سندرم متابولیک مثل چاقی مرکزی، HDL کمر، TG بالا، فشار خون بالا و قند خون در افراد کم تحرک شیوع زیادتری دارد.

خطر احتمال سندرم متابولیک در افرادی که بیش از ۴ ساعت پای تلویزیون یا کامپیوتر می‌نشینند دوبرابر کسانی است که کمتر از یک ساعت وقت صرف می‌کنند.

۳- **پیری:** هر چه سن بالاتر رود احتمال سندرم متابولیک هم زیادتر می‌شود.

۴- **دیابت قندی:** حدود ۷۵٪ بیماران دچار DM2 یا IGT مبتلا به سندرم متابولیک هستند و نکته مهم این است که همراهی سندرم متابولیک با DM2 یا IGT احتمال حوادث مغزی- عروقی را در غیاب سندرم متابولیک بالاتر می‌برد.

۵- **بیماری‌های عروق کرونر قلب:** در افراد دچار سندرم متابولیک میزان شیوع MI و سکته مغزی سه برابر و میزان مرگ و میر بیماری‌های قلبی- عروقی دو برابر افراد معمولی است و در کل در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونری شیوع سندرم متابولیک حدود ۵۰٪ است.

۶- **لیپودیستروفی:** هم فرم ارثی این اختلال هم فرم اکتسابی آن (مرتبط با درمان ضد HIV) احتمال سندرم متابولیک را بالا می‌برد.

فیزیوپاتولوژی سندرم متابولیک:

۱) مقاومت به انسولین: پذیرفته ترین فرضیه ایجاد سندرم متابولیک ایجاد مقاومت به انسولین است .

- حجم بالای چربی احشائی که عمدتا TG است باعث بالا رفتن اسیدهای چرب آزاد (FFA) می‌شود انسولین اثر لیپولیز را مهار می‌کند ولی چون مقاومت به انسولین وجود دارد میزان لیپولیز زیاد می‌شود هر چه سطح FFA خون بالاتر رود میزان مقاومت به انسولین هم زیادتر می‌شود و بدنبال آن تولید گلوکز در کبد زیادتر می‌شود و تجمع TG در کبد و قلب و عضلات اسکلتی زیادتر می‌شود.

نکته: لپتین یک ماده واسطه است که از بافت‌های چربی آزاد می‌شود و سبب کاهش اشتهاء، افزایش مصرف انرژی و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود ولی در سندرم متابولیک بدلیل مقاومت به اثرات لپتین سطح آن در خون بیماران بالاست که نشانه مقاومت بافتی به آن می‌باشد. هر چه سطح لپتین خون بالاتر باشد احتمال CVD، هیپوتانسیون، اترواسکلروز و نارسائی قلب بالاتر می‌رود.

نکته: اخیرا عوامل دیگری مثل:

- ✓ نقص در فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری سلول‌های چربی
- ✓ میکروب‌های فلور نرمال روده‌ای در افراد چاق در ایجاد سندرم متابولیک مطرح شده است.

۲) افزایش اندازه دور شکم: چربی مهمی که سبب افزایش مقاومت به انسولین می‌شود چربی احشائی است نه چربی زیر پوست شکم لذا با اندازه‌گیری دور شکم نمی‌توان با اطمینان اندازه دقیق چربی احشائی را پیدا کرد و بهترین روش اندازه‌گیری چربی احشائی انجام CT و MRI است و در جوامع آسیایی و هندی میزان چربی احشائی زیادتر از چربی پوست شکم است.

۳) دیس لیپیدمی: کبد محل تولید VLDL است که قسمت اعظم آن TG است و هر چه سطح TG خون بالاتر باشد نشانه مقاومت بیشتر به انسولین است و مقاومت بیشتر به انسولین سبب مهار آنزیم LPL (لیپوپروتئین لیپاز) می‌شود که با افزایش خطر اترواسکلروز عروق کرونری همراه هست.

علت کم شدن سطح HDL تغییر در ترکیب و متابولیسم آن است بطوری که هر چه سطح TG خون بالاتر رود محتوای TG در HDL زیادتر و برعکس مقدار کلسترول آن کمتر می‌شود و این امر منجر به کوچکتر شدن HDL و افزایش پاکسازی آن از خون می‌شود .

نکته: اگر مقدار TG>180mg/dl برسد مقدار LDLa زیاد می‌شود که خاصیت اتروژنیک بسیار زیادتری دارد.

۴) عدم تحمل گلوکز: بدلیل افزایش مقاومت به انسولین هم تولید گلوکز توسط کد زیاد می‌شود هم جذب گلوکز توسط عضلات مخطط کم می‌شود و این امر در ابتدا منجر به IFG و IGT می‌شود و در نهایت FBS بالا می‌رود.

TABLE 422-1 NCEP:ATPIII[a] 2001 AND HARMONIZING DEFINITION CRITERIA FOR THE METABOLIC SYNDROME

NCEP:ATPIII 2001	Harmonizing Definition[b]		
Three or more of the following:	Three of the following:		
• Central obesity: waist circumference >102 cm (M), >88 cm (F)	• Waist circumference (cm)		
• Hypertriglyceridemia: triglyceride level ≥150 mg/dL or specific medication	Men	Women	Ethnicity
• Low HDL[c] cholesterol: <40 mg/dL and <50 mg/dL for men and women, respectively, or specific medication	≥94	≥80	Europid, sub-Saharan African, Eastern and Middle Eastern
• Hypertension: blood pressure ≥130 mmHg systolic or ≥85 mmHg diastolic or specific medication	≥90	≥80	South Asian, Chinese, and ethnic South and Central American
• Fasting plasma glucose level ≥100 mg/dL or specific medication or previously diagnosed type 2 diabetes	≥85	≥90	Japanese
	• Fasting triglyceride level >150 mg/dL or specific medication		
	• HDL cholesterol level <40 mg/dL and <50 mg/dL for men and women, respectively, or specific medication		
	• Blood pressure >130 mm systolic or >85 mm diastolic or previous diagnosis or specific medication		
	• Fasting plasma glucose level ≥100 mg/dL (alternative indication: drug treatment of elevated glucose levels)		

[a]National Cholesterol Education Program and Adult Treatment Panel III. [b]In this analysis, the following thresholds for waist circumference were used: white men, ≥94 cm; African-American men, ≥94 cm; Mexican-American men, ≥90 cm; white women, ≥80 cm; African-American women, ≥80 cm; Mexican-American women, ≥80 cm. For participants whose designation was "other race—including multiracial," thresholds that were once based on Europid cutoffs (≥94 cm for men and ≥80 cm for women) and on South Asian cutoffs (≥90 cm for men and ≥80 cm for women) were used. For participants who were considered "other Hispanic," the International Diabetes Federation thresholds for ethnic South and Central Americans were used. [c]High-density lipoprotein

۵) **هیپرتانسیون:** انسولین بطور فیزیولوژیک باعث گشاد شدن عروق و افزایش بازجذب Na از کلیه‌ها می‌شود و در شرایط مقاومت به انسولین اثر گشاد کنندگی عروق از بین می‌رود ولی احتباس Na ادامه پیدا می‌کند از طرفی انسولین سبب افزایش فعالیت سیستم سمپاتیکی می‌شود و در کل مقاومت به انسولین می‌تواند باعث بالا رفتن فشارخون شود ولی در ارزیابی‌ها معلوم شده که مقاومت به انسولین نقش چندانی در شیوع هیپرتانسیون در مبتلایان به سندرم متابولیک ندارد.

سایر علل احتمالی در هیپرتانسیون سندم متابولیک:

- تولید زیاد اکسیژن فعال در چربی دور عروق که با اثرات پاراکرین سبب انقباض عروق می‌شود.
- افزایش تولید لپتین و TNFa توسط بافت چربی
- **هیپراوریسمی:** که نتیجه مقاومت به انسولین است و دیده شده هر چه سطح اسیداوریک بالاتر باشد شیوع هیپرتانسیون هم زیادتر می‌شود و علت این اثر تأثیر اسید اوریک روی ماکولا است در کلیه و افزایش فعالیت سیستم RAAS است.

۶) **سیتوکین‌های پیش التهابی:** توسط بافت چربی عوامل التهابی از مثل IL-1 , IL6 , IL8, TNFa, CRP, Rececitin بیش از حد تولید و آزاد می‌شود که منشأ آنها ماکروفاژهای بافت چربی هستند.

۷) **Adiponectine:** یک سیتوکین ضد التهابی بسیار مفید است که توسط بافت چربی تولید می‌شود ولی در سندرم متابولیک سطح آن کم می‌شود.

اثرات ادیپونکتین: افزایش حساسیت به انسولین، مهار فرآیندهای التهابی، مهار تولید گلوکز در کبد افزایش برداشت گلوکز توسط عضلات، افزایش برداشت FFA.

علائم بالینی سندرم متابولیک:

اغلب افراد بدون علامت هستند و یا پیدا کردن چاقی مرکزی و یا فشارخون بالا باید سایر نشانه‌های سندرم متابولیک را جستجو کرد.

نکته: یافتن لیپوآتروفی یا آکانتوز نیگریکانس نشانه مقاومت شدید به انسولین است.

خطر ابتدا به بیماری‌های قلبی عروقی بدون DM2 در بین این افراد در بین این افراد ۳-۱/۵ برابر است که در مردان ۳۴٪ و در زنان ۱۶٪ در یک دوره ۸ ساله احتمال ابتلا به CVD وجود دارد. از طرفی اگر DM2 به همراه سندرم متابولیک باشد خطر ابتلا به بیماری‌های ایسکمیک مغزی بیشتر از DM2 به تنهائی است. احتمال ابتلا به DM2 در سندرم متابولیک ۵-۳ برابر افزایش می‌یابد و در یک دوره ۸ ساله خطر ابتلا به DM2 در مردان ۶۲٪ و در زنان ۴۷٪ می‌باشد.

نتیجه اخلاقی از اعداد و آمار فوق:

سندرم متابولیک در کل خطر بیماری‌های عروقی در اندام‌ها- قلب و مغز و احتمال DM2 را بالا می‌برد که این اثر در مردان بیشتر از زنان است.

سایر تظاهرات بالینی سندرم متابولیک:

اسیداوریک، آپوB و CII، فیبرینوژن، پلاسمینوژن نوع I، ویسکوزیته سرم، هموسیستئین، WBC، سیتوکین‌های پیش التهابی، NAFLD-CRP (کبد چرب غیرالکلی)، میکروآلبومینوری، PCOD، OSA (آپنه انسدادی هنگام خواب) **افزایش پیدا می‌کنند.**

کبد چرب بیماری شایعی است و ۴۵٪-۲۵ جوامع صنعتی به آن مبتلا هستند و با سندرم متابولیک ارتباط مستقیم دارد. علت هیپراوریسمی افزایش بازجذب اسیداوریک در اثر انسولین بالا می‌باشد.

احتمال ابتلای زنان مبتلا به PCOD، ۴ تا ۲ برابر بیشتر از سایر زنان است.OSA یا آپنه انسدادی هنگام خواب با افزایش شیوع چاقی، هیپرتانسیون، IGT و افزایش سیتوکین‌های التهابی و افزایش مقاومت به انسولین همراه می‌باشد و احتمال ابتلا به سندرم متابولیک در این افراد زیادتر است و دیده شده استفاده از CPAP هنگام خواب سبب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود.

تشخیص سندرم متابولیک:

با انجام شرح حال دقیق، معاینه بالینی و آزمایشات لازم بر اساس معیارهای جدول ۱-۴۲۲ این عارضه تشخیص داده می‌شود شرح حال OSA یا در زنان وجود PCOD، اندازه‌گیری FBS و TG و HDL و فشار خون باید اندازه گیری شوند. در موارد شک به PCOD در زنان قبل از یائسگی باید مقادیر تستوسترون، LH و FSH اندازه‌گیری شود.

ولی اندازه‌گیری سایر فاکتورها مثل APO CII یا اسیداوریک و میکروآلبومینوری بر اساس هر فرد فرق می‌کند.

درمان:

۱- **کاهش وزن:** اولین و بهترین رویکرد درمانی کاهش وزن است و سبب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود.

اقدامات لازم عبارتند از: محدود کردن کالری دریافتی، افزایش فعالیت فیزیکی و تغییر رفتار و عادات خوردن. و از بین این فاکتورها کم کردن کالری دریافتی از همه مهمتر است و انجام ورزش سرعت کاهش وزن را بیشتر می‌کند.

۲- **رژیم غذایی:** باید توجه داشت کاهش توده چربی یا رژیم غذایی یک مسئله زمان بر است و نیاز به صبر و حوصله دارد. تقریبا هر

۳۵۰۰ کیلوکالری دریافتی معادل نیم کیلوگرم چربی است و تقریبا کم کردن 500kcal در روز سبب کم شدن نیم کیلوگرم چربی در هفته می‌شود و اگر مصرف کربوهیدرات کم شود سرعت کاهش وزن بیشتر می‌شود ولی یک نکته مهم این است که مهمتر از انتخاب نوع رژیم غذایی، پایداری و حفظ رژیم غذایی بسیار مهمتر است

۳- **فعالیت فیزیکی:** اگر فعالیت فیزیکی برای فرد خطرناک نباشد توصیه به افزایش فعالیت روزانه بتدریج می‌شود **هر چند افزایش فعالیت بدنی اثر کمی در کاهش وزن دارد ولی در حفظ توان بدنی و ادامه روند کاهش وزن مفید است.**

توصیه می‌شود روزانه ۹۰-۶۰ دقیقه فعالیت داشته باشند ولی اگر قادر به تحمل این مدت زمان نیستند حداقل ۳۰ دقیقه در روز فعالیت‌ها متوسط مثل پیاده روی، باغبانی و خانه‌داری هم مفید است. نکته مهم در کاهش وزن حفظ آن است چون اغلب پس از یکسال افراد به وزن قبلی باز می‌گردند.

۴- **دارو درمانی:** در برخی بیماران دارو درمانی لازم است. داروهای ضد چاقی به دو دسته تقسیم می‌شوند:

الف) کم کننده اشتهاء مثل Phentermin (فقط برای سه ماه) ترکیب Phentermine/Topiramate و یا Lorcaserine که می‌توان این دو را طولانی مدت تجویز کرد.

عوارض Phentermine: تپش قلب، سردرد، پارستزی، یبوست و بی‌خوابی.

Lorcaserine: اثر کاهش وزن کمی دارد و عوارض آن شامل: سردرد و نازوفارنژیت است.

ب) داروهای مهار کننده جذب: Orlistat که جذب TG را ۳۰٪ کم می‌کند و حدود ۵٪ کاهش وزن ایجاد می‌کند. میزان DM2 و IGT را کم می‌کند.

جراحی متابولیک یا باریاتریک: اندیکاسیون استفاده از آن:

۱. $40kg/m^2 \leq BMI$
۲. $35 \leq BMI$ + داشتن بیماری‌های همراه Comorbid
۳. $30 \leq BMI$ + DM2 که این مورد در حال گسترش است

۵- **کم کردن LDL:** کم کردن پیشرونده LDL با استفاده از استاتین‌ها در سندرم متابولیک و DM بطور خطی باعث کم شدن خطر بیماری CVD می‌شود. در سندرم متابولیک اگر خطر ۱۰ ساله ابتلا به CVD بالای ۷/۵٪ باشد باید حتما یک استاتین تجویز شود ولی زیر ۷/۵٪ توصیه نمی‌شود.

استاتین‌ها باعث کاهش ۶۰-۱۵٪ در مقدار LDL می‌شوند و با دو برابر کردن دوز آن فقط ۶٪ به آن اضافه می‌شود، هپاتیت دارویی (بالا رفتن سه برابر یا بیشتر) در آنزیم‌های کبدی نادر است و احتمال میوپاتی در ۱۰٪ موارد دیده می‌شود.

Ezetimibe پس از استاتین‌ها دومین داروی انتخابی هستند، مقدار LDL را ۲۰-۱۵٪ کم می‌کند.

رزین‌ها: مثل کلستیرامین، کلستیپول و کلسولام مانع جذب املاح صفراوی و در نتیجه افزایش دفع چربی می‌شوند اثر آنها از Ezetimibe بیشتر است ولی چون سبب افزایش TG می‌شوند در سندرم متابولیک باید با احتیاط مصرف شوند و در TG≥250 نباید استفاده شوند.

عوارض رزین‌ها: نفخ، آروغ زدن، یبوست، خارش مقعد.

نیکوتینیک اسید: زیر ۲۰٪ سبب کم شدن LDL می‌شوند.

فیبرات‌ها: در مواردی که هم LDL هم TG بالاست استفاده شود که در بین آنها فنوفیبرات بهتر است.

۶- **کم کردن TG:** مقدار توصیه شده TG زیر 150mg/dl است و کاهش TG ناشتا با کاهش وزن ارتباط دارد برای کم کردن TG باید بیش از ۱۰٪ وزن را کم کرد. فیبرات‌ها داروی انتخابی کاهنده TG هستند (۴۵-۳۰٪ کاهش در TG) که فنوفیبرات از بقیه بهتر است.

نکته: فیبرات‌ها باعث کم شدن خطر CVD نمی‌شوند مگر در یک حالت که در آن مقدار HDL<35mg+TG≥200mg باشد که در این شرایط فیبرات‌ها خصوصا در مردان خطر CVD کم می‌کنند. ترکیبات امگا- ۳ با دوز 2.5-4.5gr در روز سبب کاهش TG ناشتا در حدود ۴۰-۳۰٪ می‌شود و عارضه آنها آروغ زدن و طعم ماهی است و با استاتین‌ها و فیبرات‌ها تداخل اثر ندارد.

نکته: ترکیب فیبرات‌ها+ استاتین‌ها= افزایش خطر میوپاتی.

۷- **بالا بردن HDL: افزایش HDL بدون کم کردن LDL اثر کمی بر کاهش خطر CVD دارد یعنی کم کردن LDL بسیار مهمتر از بالا بردن HDL است.**

بجزء کاهش وزن عوامل داروئی در بالا رفتن HDL نقش دارند:

قویترین دارو نیکوتینیک اسید، که حدود ۳۰٪ از مقدار پایه HDL را بالا می‌برد.

اثر متوسط: استاتین و فیبرات‌ها و تاحدی رزین‌ها

بی‌اثر: Ezetimibe و امگا- ۳

۸- **کم کردن فشارخون:** در تمام بیماران مبتلا به هیپرتانسیون باید توصیه به استفاده از رژیم‌های غنی از میوه و سبزیجات و محدودیت نمک و کنترل فشارخون در منزل کرد و داروی ارجح در سندرم متابولیک مهار کننده ACE و یا یک ARB-II است.

۹- **کنترل قند خون:** کنترل شدید قند خون در مبتلایان به سندرم متابولیک یا DM2 باعث کنترل بهتر HDL و TG ناشتا می‌شود.

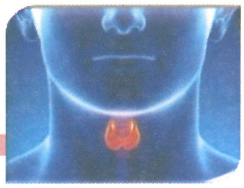
در بیماران دچار IFG بدون DM تغییر شیوه زندگی مثل کاهش وزن، محدودیت چربی رژیم غذایی و ورزش کردن میزان بروز DM2 را کم می‌کند.

نکته: اثر متفورمین در کاهش بروز دیابت کمتر از تغییر شیوع زندگی می‌باشد

۱۰- کاهش مقاومت به انسولین: متفورمین و تیازولیدون‌ها مقاومت به انسولین را کم می‌کنند و میزان شیوع سندرم متابولیک را کم می‌کنند.

هر دو دسته دارو اثر انسولین بر کبد را زیاد می‌کنند و تولید گلوکز توسط کبد را کم می‌کنند ولی فقط تیازولیدون‌ها باعث افزایش جذب گلوکز توسط عضلات و بافت چربی می‌شوند و هر دو دارو روی NASLD و PCOD و کم کردن نشانگرهای التهابی موثر هستند.

فصل ۵



چاقی (Obesity)

تعریف و ارزیابی چاقی

چاقی معمولا به صورت شاخص توده‌ی بدنی (BMI) بالاتر از $30kg/m^2$ تعریف می‌شود.

$$BMI= \frac{\text{وزن}(kg)}{\text{قد}^2(m)}$$

:BMI

✓	20-25 :	نرمال
✓	25-29 :	Over weight
✓	30-40 :	Obese
✓	≥ 40 :	Sever Obesity

نکته:

BMI: ۳۰-۳۴/۹ را چاقی کلاس I ۳۵-۳۹/۹ را چاقی کلاس II و 40≤ را چاقی کلاس III می‌گویند.

نکته: چاقی مرضی (**Morbid obesity**) به وزن ۴۵ kg بیشتر از **وزن مطلوب (حدود ۱۰۰ پوند یا حدود ۶۰٪ بالای وزن ایده‌آل) گفته می‌شود.**

نکته: خطر عوارض چاقی با $BMI \geq 27kg/m^2$**، بیشتر می‌شود.** خطر قلبی- متابولیک چاقی در اشخاصی که چربی احشایی و دور کمر بیشتری دارند بیشتر از کسانی است که با BMI مشابه، دور کمر آنها کمتر است.

دور کمر بیشتر از ۴۰ اینچ (102cm) در مردان و بیشتر از ۳۵ اینچ (88cm) در زنان جزء ۵ معیار تشخیصی سندرم قلبی- متابولیک است.

یک روش برای ارزیابی چاقی مرکزی به صورت زیر است: **نسبت دور کمر به هیپ (لگن) بیشتر از ۱ در مردان و بیشتر از ۰/۶ در زنان ، چاقی مرکزی را مطرح می‌کند.**

پاتوژنز چاقی

احتمال چاق شدن بچه‌های والدین چاق، ناشی از تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی، ۸۰٪ است.

- **علل ژنتیکی:** چاقی می‌تواند **تک ژنی یا چند ژنی** باشد:

چاقی تک ژنی نادر است مثل **کمبود لپتین** و نروپپتید Y (که باعث گرسنگی می‌شود) (لپتین هورمونی است که در سلول‌های چربی تولید می‌شود و القاء کننده‌ی قوی سیری است). افراد مبتلا، **پرخوری شدید دارند و با تجویز لپتین بهبود می‌یابند.**

از جمله جهش های ژنی شناخته شده جهش در ژن لپتین یا گیرنده آن است که سبب چاقی می شود و یا در سندرم Night-eating syndrome ترشح لپتین که بطور نرمال در غروب و شب زیادتر می شود بطور معمول ترشح نمی شود و فرد تمایل به خوردن زیاد هنگام شب دارد و یا سندرم های مادرزادی چاقی مثل:

۱- **سندرم AR=Bardet-Biedle است** : چاقی ، عقب ماندگی ذهنی هیپوگنادیسم در مردان، دیسترفی شبکیه، پلی داکتیلی و بدشکلی کلیه دارند.

۲- **سندرم Prader-willy** : چاقی ، ضعف عضلانی دوران شیرخوارگی ، قد کوتاه، هیپوگنادیسم سانترال و تحریک پذیری زیاد دارند.

ولی در کل جهش های تک ژنی شناخته شده در چاقی بسیار نادر هستند و هنوز بطور دقیق شناسائی نشده اند ولی در کل بخش قابل وراثت چاقی در اثر تغییر در ژنهای سرکوب گر اشتها و یا برعکس ژنهای اشتها آور می باشد.

عوامل محیطی دخیل در چاقی: **در دسترس بودن غذا با کالری بالا، کاهش فعالیت فیزیکی سطح اقتصادی اجتماعی پایین، ترک سیگار، مصرف کربوهیدرات های با شاخص قندی بالا ، سطح هورمونهای جنسی و سایر هورمونها.**

نکته: در افراد چاق سطح لپتین بالاست اما مغز به این لپتین بالا پاسخ نمی‌دهد.

در کل خطر چاقی مرتبط با توارث، اثر تجمعی ژن‌های متعدد است.

- **عوامل هورمونی و نوروترانسمیترهای دخیل در اشتها:**
  - ✓ **اندوکانابینوئیدها:** اشتها و جذب غذا و لیپوژنز را افزایش می‌دهند.
  - ✓ **ملانوکورتین:** اشتها را تعدیل می‌کند
  - ✓ **پپتید شبه گلوکاگن ۱(GLP-1) و کوله سیستوکینین:** سیری را القا می‌کنند.
  - ✓ پپتید Y قویترین عامل ایجاد گرسنگی در بدن می‌باشد ، اشتها را زیاد می‌کند
  - ✓ **لپتین و آمیلین پانکراس:** هورمون‌های قوی سیری هستند
  - ✓ **Ghrelin** (که از فوندوس معده ترشح می‌شود): هورمون القا کننده‌ی گرسنگی (Orexigenic) است.
- **عوامل محیطی:** شرایط اجتماعی- اقتصادی پائین، تحصیلات پائین، قطع سیگار و مصرف کربوهیدرات دارای قند زیاد، با چاقی مرتبطاند.

بیماری‌زایی چاقی

سلول‌های بافت چربی دارای عملکرد اندوکرین هستند و ترشحاتشان در متابولیسم کل بدن موثر است. چاقی با **مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد اندوتلیال** (مرحله زودرس آترواسکلروز) ارتباط دارد.

این ارتباط با واسطه‌ی آزاد شدن هورمون‌های متعدد از بافت چربی صورت می‌گیرد. این هورمون‌ها تحت عنوان آدیپوسیتوکینازها (شامل آدیپوکین، لپتین، TNF-α، IL-6 ، رزیستین، مهار کننده‌ی فعال کننده پلاسمینوژن-۱ (PAI-1) و آنژیوتنسینوژن) می‌باشند که بسیاری از آنها فاکتور پیش‌التهابی یا تغییر دهنده‌ی انعقاد خون هستند.

هر چه مقدار چربی بدن بیشتر شود تعداد ماکروفاژهای موجود در بافت چربی هم زیادتر می شود که این امر سبب تولید زیادتر سیتوکینهای التهالی زیادتر می شود.

> **Adiponectin:** یک عامل ضد التهابی و ضد چاقی است و هر چه سطح آن در خون کمتر باشد احتمال چاقی و DM2 و عوارض آنها در فرد بالاتر می رود و برعکس سطح بالای آن اثر محافظتی بر DM2 دارد و می توان در آن به عنوان یک شاخص ابتلا به DM2 استفاده کرد سطوح این ماده در افراد چاق، DM2 و بیماری عروق کرونری پایین تر از حد افراد سالم است.

Leptin: از سلولهای چربی ترشح می شود و با اثر بر مراکز گرسنگی و سیری سبب کم شدن اشتهاء، افزایش مصرف انرژی ، تنظیم متابولیسم قند و چربی و عملکرد هورمونی می شود.سطح لپتین با افزایش بافت چربی در خون بالا می رود و در افراد چاق تا ۴ برابر افراد غیر چاق بالاتر است که این نشان از مقاومت به لپتین در افراد چاق است هر چه سطح لپتین بالاتر باشد نشانه بالاتر بودن میزان مقاومت به انسولین است.

نکته: آدیپونکتین بیشتر با چربی احشائی و لپتین بیشتر با چربی زیرجلدی مرتبط می باشند و هر دو دال بر مقاومت به انسولین هستند.

> **IL6, TNFa** : دو سیتوکین التهابی هستند و با چاقی ارتباط مستقیم دارند و هرچه بالاتری در خون داشته باشد احتمال بیماری عروق کرونری زودرس زیادتر می شود و با کاهش وزن سطح آنها پایین می آید و سبب بهبود عملکرد اندوتلیال می شوند.
>
> **PAI-1:** توسط چربی احشائی و زیر جلدی ترشح می شود سطح بالای آن ارتباط بسیار قوی با بیماری عروق کرونری دارد.

از طرفی احتمال حالت انعقادپذیری را زیاد می کند با کاهش وزن و کم شدن TG سرم مقدار آن کم می شود. همانطور که دیده می شود چربی موجود در احشاء و چربی زیر جلدی از نظر تولید آدیپوکینها با هم فرق دارند و این نشان دهنده تفاوت در سیستم درون ریز در این دو مخزن چربی است به همین دلیل است که خارج کردن چربی زیر جلدی از طریق لیپوساکشن سبب کم شدن سطح لپتین می شود ولی اثری روی سایر سیتوکینها و پارامترهای متابولیکی ندارد و از طرفی **لیپوساکشن سبب افزایش حساسیت به انسولین و کاهش سطح انسولین نمی شود و برعکس با انجام این عمل مقدار چربیهای احشائی و تولید INFa افزایش می یابد.**

نکته: در نمونه های حیوانی خارج کردن چربی احشائی با جراحی سبب کاهش تولید آدیپوکینهای التهابی و افزایش حساسیت به انسولین و بهبود تحمل گلوکز شده است ولی هنوز روی انسان امتحان نشده.

نکته: بروز ژن **آدیپوکین** در چربی احشایی بیشتر از چربی زیر جلدی است و احتمالا نقش مهمی در خطر قلبی- متابولیک زیاد چاقی احشایی دارد.

منظور از نکته فوق این است که اساسا چاقی بدن به دو صورت است: یکی احشایی (آندروئید یا مردانه) است (مثل چاقی که در مردان در اطراف مزانتر دیده می‌شود، به این نوع چاقی اصطلاحا beer belly می‌گویند.) این چربی از نظر متابولیکی فعال است یعنی با غذا نخوردن کاهش پیدا می‌کند. این نوع چربی با افزایش خطر بیماری قلبی- عروقی همراه است. و در سندرم X نقش دارد. نوع دیگری از چاقی در خانم‌ها شیوع داشته و چربی در این نوع چاقی که اصطلاحا سلولیت (ژنیکوئید) خوانده می‌شود (به علت رنگ قهوه‌ای چربی) از نظر متابولیکی فعال نمی‌باشد و با لاغر شدن فرد از بین نمی‌رود و در ایجاد بیماری قلبی یا سندرم متابولیک نیز تأثیری ندارد.

در **چاقی اندروئیدی** که نسبت دورباسن/ شکم ≤ 1 است احتمال مقاومت به انسولین ، فشارخون بالا، دیس لیپیدمی و اوره بالا زیادتر است ولی در چاقی ژنیکوئید (باسن/ شکم < ۰/۸) اثرات متابولیک بسیار کم است.

خطرات مرتبط با چاقی

شرایط بالینی مرتبط با چاقی عبارتند از: اگر فقط ۱۰-۷٪ وزن کم شود بسیاری از این موارد ولی نه همه آنها قابل برگشت هستند.

- دیابت DM2
- اختلالات لیپید
- هیپرتانسیون
- بیماری ایسکمی قلب (IHD)، CHF, AF
- سکته مغزی
- اختلال عملکرد تولید مثل
- سنگ صفراوی (سنگ کلسترولی)، NASH
- ریفلاکس مری
- آپنه خواب، آسم
- آرتریت تخریبی (زانو و مچ دست)
- سرطان (اندومتر، پستان، پروستات و کولون)
- بی‌اختیاری ادراری (زنان)، ناباروری، PCOD اختلال قاعدگی

سندروم متابولیک:

سندرم متابولیک به حالتی از خطر بالای قلبی- متابولیک گفته می‌شود و با **حداقل سه مورد از پنج عامل خطر زیر مشخص می‌شود:**

۱- **چاقی شکمی** [دور کمر > 40 اینچ (102cm) در مردان و > 35 اینچ (88cm) در زنان]

۲- **عدم تحمل گلوکز** (گلوکز پلاسمای ناشتا ≥ 100mg/dL)

۳- **فشار خون بالا** (≥130/85mmHg)

۴- **تری‌گلیسیرید پلاسمای** بالا (≥150mg/dL)

۵- **سطح پایین HDL** (HDL < 40mg/dL، در مردان و 50mg/dL در زنان).

جهت اندازه گیری دقیق مقادیر چربی احشائی و زیر جلدی روش های مختلفی ابداع شده است مثل MRI, CT ، هیدرودنسیتومتری و بیوالکتریک و DEXA ولی از بین این موارد در حال حاضر بهترین و کاربردی ترین روش DEXA می باشد که می تواند بطور دقیق ترکیب بدن شامل مقدار چربی و عضله و نحوه انتشار آنها را تعیین کند ولی قادر به افتراق چربی احشائی از پرجلدی نمی باشد.

نکته: مقادیر BMI بین ۲۷-۱۹ ارتباط کمی با خطر قلبی متابولیک در سفیدپوستان دارد ولی از عدد ۲۷ به بعد بطور خطی بالا می رود خصوصا در افراد مسن اندازه دور کمر به تنهائی و یا نسبت دور کمر به باسن $WHR={}^{Weist}/_{Hip}$ Ratio تخمین غیر مستقیم چربی داخل شکمی است ولی دقت آن از CT کمتر است ولی اندازه گیری دور کمر کاربردی ترین روش تخمین چاقی احشائی و پایش در حجم چربی احشائی می باشد.

امروزه روش استاندارد طلائی اندازه گیری حجم چربی احشائی CT شکم در سطح مهره L4-L5 روش کاربردی دیگر سونوگرافی شکم است و فاصله بین پریتوئوم و ستون فقرات را اندازه گیری کنند که ارتباط بین نتایج سونوگرافی از WHR با حوادث قلبی- عروقی دقیقتر است.

درمان چاقی

درمان چاقی بطور کلی شامل تغییر شیوه‌ی زندگی (رژیم غذایی و ورزش)، تغییر رفتار، مداخله دارویی و جراحی باریاتریک هستند.

۱) تغییر Life style:

باید یک برنامه منظم فعالیت بدنی و رژیم غذایی وجود داشته باشد:

- **رژیم غذایی:**

۱- دریافت روزانه کالری باید به **طور متوسط ۲۵۰ تا ۵۰۰ کالری کاهش یابد.** مقدار کربوهیدرات باید به حد ۴۰ درصد کل کالری کاهش یابد (ولی دریافت روزانه‌ی کربوهیدرات کمتر از ۱۳۰ گرم نباشد)

۲- **مصرف پروتئین به اندازه‌ی ۲۰٪ تا ۳۰٪ کل کالری روزانه باشد** تا تحلیل عضلانی کم شود، به جز در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی (کلیرانس کراتینین > 60mL در دقیقه) یا میکروآلبومینوری آشکار که باید کمتر باشد.

۳- **۳۰٪ باقیمانده کالری باید از چربی‌ها باشد.**

۴- رژیم غذایی باید شامل افزایش مصرف فیبر قابل حل (مثلا از میوه‌ها و سبزیجات تازه) و مصرف کربوهیدرات سالم با شاخص گلایسمیک پایین نیز باشد. (مثل کربوهیدرات‌های پلی‌ساکاریدی)

- **ورزش:** روزانه با ۱۰ تا ۲۰ دقیقه ورزش کششی و هوازی شروع و به تدریج افزایش یابد. **هدف نهایی، ۶۰ تا ۹۰ دقیقه ورزش روزانه** (حداقل ۱۵۰ تا ۱۷۵ دقیقه در هفته)، توصیه می‌شود.

نکته: ورزش‌های با شدت متوسط از قبیل قدم زدن تا مسافت ۲۰ مایل از ورزش‌های سنگین مناسبتر است.

نکته: حداقل میزان کالری دریافتی روزانه باید ۱۲۰۰ کیلوکالری باشد.

راهنمای انتخاب درمان بر اساس شاخص توده‌ی بدنی= BMI					
درمان	۲۵-۲۶/۹	۲۷-۲۹/۹	۳۰-۳۴/۹	۳۵-۳۹/۹	≥۴۰
- رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی، رفتار درمانی	بله در صورت وجود بیماری‌های همراه	بله در صورت وجود بیماری‌های همراه	بله	بله	بله
- دارو درمانی	دارو لازم ندارد	بله در صورت وجود بیماریهای همراه	بله	بله	بله
- جراحی برای کاهش وزن	-	-	بله در صورت بیماری همزمان	بله در صورت وجود بیماری‌های همراه	بله

۲) تغییرات رفتاری:

مداخله شناختی- رفتاری باید توسط یک روانشناس انجام شود و شامل روش‌های کنترل محرک‌ها، بازسازی شناختی، مهارت‌های ارتباط غذا خوردن در جمع و جلوگیری از عود می‌باشد.

در ابتدا کالری دریافتی روزانه باید ۵۰۰-۲۵۰ کالری کم شود و باید با سرعت آرام انجام شود تا امکان رعایت آن در طولانی مدت وجود داشته باشد.

کربوهیدرات روزانه نباید کمتر از 130gr در روز باشد و پروتئین روزانه کمتر از 1.2gr به ازای هر کیلوگرم وزن نباشد مگر دچار میکروآلبومینوری یا 60ml>GFR باشد که باید پروتئین کمتر شود. در کل ۴۵-۴۰٪ کالری کربوهیدرات، ۳۰-۲۰٪ پروتئین و ۳۵-۳۰٪ چربی باشد و چربی اغلب غیراشباع باشد. بهتر است روزانه ۲۰-۱۰ دقیقه فعالیت های کششی و هوازی مثل پیاده روی تند داشته باشند و در مورد پیشگیری از دیابت ۱۵۰ دقیقه در هفته حداقل مقدار فعالیت توصیه شده می باشد.

نکته: توصیه های جدیدتر برای کاهش وزن ماندگارتر عبارتند از: ۹۰-۶۰ دقیقه ورزش روزانه یا حداقل ۱۷۵-۱۵۰ دقیقه در هفته و بهترین روش پیاده روی تند است و ورزش های سنگین توصیه نمی شود.

نکته: حمایت شناختی- رفتاری که بصورت گروهی و با برگزاری جلسات هفتگی صورت می گیرد بسیار موفقیت آمیز است.

۳) دارو درمانی:

چهار داروی کاهنده وزن مورد تأیید FDA عبارتند از:

- Orlistat
- Phentermin
- Lorcaserine
- ترکیب فنترمین+ Topiramat

بجزء فنترمین که فقط ۶ ماه توصیه می شود بقیه را می توان طولانی مدت استفاده کرد.

Orlistat: لیپاز پانکراس را مهار می کند و تا ۳۰٪ جذب TG را کم می کند فواید: کاهش وزن، کاهش بروز DM2، کاهش غلظت کلسترول توتال و LDL و کاهش فشار خون و کنترل گلوکز در افراد دیابتی ولی امکان دارد کمی HDL را کم کند.

عوارض: اسهال، نفخ شکم، مدفوع چرب، فوریت در دفع مدفوع و بندرت بی اختیاری افزایش خطر سنگ کیسه صفرا.

هر چه مصرف چربی غذا زیادتر باشد این عوارض هم زیادتر می شوند. دوز دارو 120mg با هر وعده غذا است. توصیه به مصرف مکملهای ویتامین های محلول در چربی ADEK می شود.

Phentermine: تا ۶ ماه توصیه می شود وعلاوه بر سرکوب اشتهاء می تواند سبب بالا رفتن فشار خون، تاکیکاردی و بی خوابی شود که اثرات آن شبیه آمفتامین است خصوصا اگر با ضدافسردگی سه حلقه ای استفاده شود دوز آن 30mg روزانه است.

Lorcaserine= Belviq : یک آگونیست انتخابی سروتونین (5HT) است. و با اثر بر هیپوتالاموس سبب افزایش تولید پرواپیو ملانوکورتین (POMC) و بدنبال آن افزایش سیگنال سیری می شود. داروهایی که قبلا شبیه این دارو اثر می کردند شامل fenflaramine و Dex fenfluramin بودند که می توانند سبب فیبروز دریچه قلبی شوند ولی در لورکاسرین این عارضه را ندارد. این دارو در طی یکسال ۱۰٪ کاهش وزن می دهد و باعث کم شدن HbA1C و بهبود پروفایل چربی و کاهش فشارخون در DM2 می شود.

لوکاسرین+ کاهش کالری رژیم غذایی+ افزایش فعالیت بدنی در افراد دارای BMI>30 در طولانی مدت و یا در BMI>27 + حداقل یک ریسک فاکتور مثل فشارخون بالا، چربی بالا یا DM2 بسیار مفید است. دوز آن 10mg دوبار در روز است.

عوارض: سردرد، نازوفارنژیت، سینوزیت، سبکی سر، حالت تهوع و خستگی و در برخی افراد سبب توهم زایی می شود.

ترکیب symia=Phentermine 3.75+ long acting topiramat 23 فنترمین که مهار کننده اشتهاء و محرک دسته آمفتامین است و توپیرامات هم یک ضد تشنج است و کاهش وزن جزء عوارض جانبی آن است، ترکیب ایندو دارو در دراز مدت مثل لورکاسرین در مدیریت

طولانی مدت چاقی استفاده می شود وتا ۱۰٪ در طی یکسال کاهش وزن به همراه دارد. چون بی خوابی می دهد بهتر است صبح مصرف شود و اگر در یک دوره ۱۲ هفته ای حداقل ۳٪ وزن کم نشد بهتر است دارو قطع شود و یا دوز آنرا دوبرابر کرد و اگر در طی دوره دوم باز وزن کم نکرد دیگر استفاده نکند.

عوارض: پارستزی، خشکی دهان، یبوست، اسیدوز متابولیک، نازوفارنژیت، عفونت دستگاه فوقانی و سردرد.

چون روی جنین شکاف کام در اثر توپیرامات امکان دارد ایجاد شود در زنان سنین بارداری یا نباید استفاده شود و یا یک روش ضد بارداری مطمئن استفاده کنند و ماهیانه تست بارداری انجام شود. بدلیل ایجاد تاکیکاردی در بیماری های قلبی- عروقی یا عروق مغزی با احتیاط مصرف شود.

سایر عوارض توپیرامات: افکار خودکشی، اختلالات رفتاری مثل افسردگی ، اضطراب ، بی خوابی ، مشکلات حافظه و کلامی و زبانی مثل پیدا کردن لغات و در کسانی که سابقه گلوکوم دارند کنترااندیکاسیون مصرف دارد.

جراحی باریاتریک:

متداولترین روش‌های جراحی باریاتریک، بای‌پس معده‌ای (RYGB) Roux-en-Yو قرار دادن یک باند معده‌ای قابل تنظیم از راه لاپاراسکوپی (LAGB)هستند.

اندیکاسیون جراحی باریاتریک (مهم):

a. BMI بالاتر از $40kg/m^2$

b. BMI بالاتر از $35\text{-}40kg/m^2$ همراه با ریسک فاکتورهای دیگر مثل آپنه خواب، بیماری قلبی مرتبط با چاقی یا دیابت نوع ۲ کنترل نشده

نکته: گاهی در BMI: ۳۵-۳۰ + DM2 یا سندرم متابولیک جراحی چاقی انجام می‌شود ولی هنوز مورد تأیید قرار نگرفته است.

موارد کنترااندیکاسیون عمل، شامل خطر بالای جراحی (مثل CHF شدید یا آنژین ناپایدار)، سوء مصرف کنندگان مواد و بیماری روانی واضح می‌باشد.

جراحی چاقی را می توان در افراد زیر ۱۷ سال که به بلوغ استخوانی رسیده اند مثلا پسر ۱۵ سال و دختر ۱۳ سال با BMI 35-40 به همراه یک اختلال دیگر مثل DM2- آپنه انسدادی هنگام خواب (OSA) یا سودوتومور سربری انجام داد.

یا در این سن با 50≤BMI که کمتر توصیه (Recommended) می شود.

در کل فواید جراحی بیش از محدود کردن کالری دریافتی و کاهش وزن است.

نتایج کلی جراحی: کاهش تا ۶۰٪ وزن اضافه، بهبود چشمگیر DM2، فشارخون بالا، آپنه خواب و دیس لیپیدمی و از همه مهمتر و قویتر **روی DM2** است که اولین اتفاق بهبود FBS است و در بیماران نیازمند به انسولین میزان نیاز به انسولین کم می شود و گاهی در DM2 حتی نیاز به انسولین از بین می رود.

سرعت کاهش وزن پس از ۱۸-۱۲ ماه به پایین مقدار خود می رسد و امکان افزایش وزن ۲ سال پس از جراحی وجود دارد.

پیش آگهی:

درصد کمی از اشخاص چاق قادر به کاهش وزن و حفظ آن به مدت طولانی بعد از مداخلات غیر جراحی هستند و بیشتر آنها ماهها یا سال‌ها بعد، مجددا دچار افزایش وزن می‌شوند. وزن‌گیری مجدد به دنبال جراحی باریاتریک معمولا حدود ۲ سال بعد از جراحی اتفاق می‌افتد.

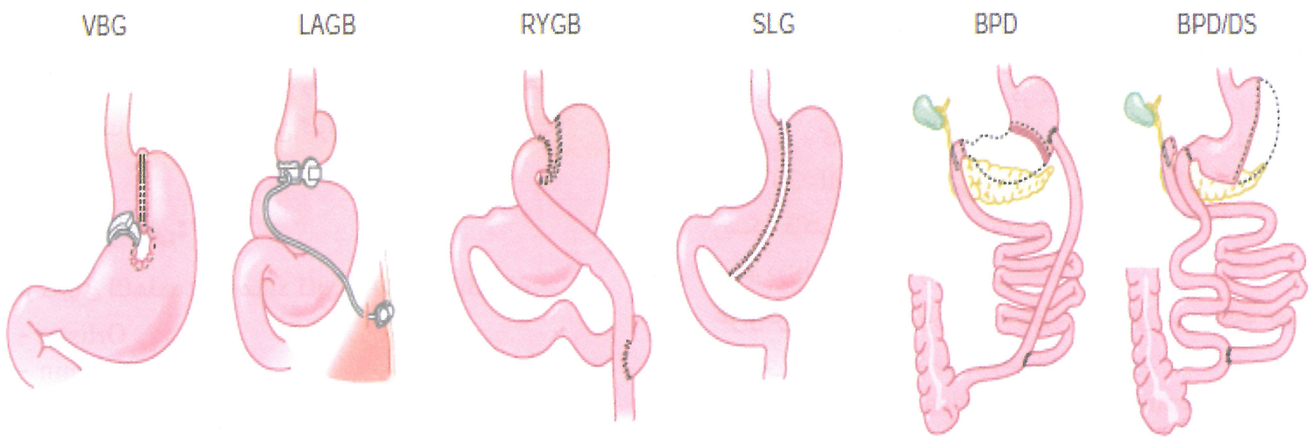
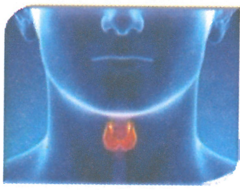


FIGURE 67-1 Common bariatric procedures. BPD, Biliopancreatic diversion; VBG, Vertical banded gastroplasty; LAGB, laparoscopic adjustable gastric band; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; SLG, sleeve gastrectomy; BPD, biliopancreatic diversion; BPD/DS, BPD with duodenal switch.

اختلالات متابولیسم چربی



ویژگی‌های لیپوپروتئین‌ها				
گروه لیپوپروتئین	چگالی (g/mL)	منشأ	آپولیپوپروتئین	نوع چربی
شیلومیکرون‌ها	0.95>	روده	C-II, E	TG(۸۵٪)، کلسترول (۱۰٪)
VLDL	1.006>	کبد	B-100, C-II ,E	TG(۵۵٪)، کلسترول (۲۰٪)
IDL	1.006-1.019	کاتابولیسم VLDL	B-100 ,E	TG(۲۵٪)، کلسترول (۳۵٪)
LDL	1.019-1.063	کاتابولیسم IDL	B-100	TG(۵٪)، کلسترول (۶۰٪)
HDL	1.063-1.25	کبد، روده	A-1 ,E	TG(۵٪)، کلسترول (۲۰٪)

چربی‌ها شامل اسیدهای چرب آزاد (FFAS)، کلسترول و تری‌گلیسریدها هستند که برای هیدروفوبیک شدن و انتقال در خون به پروتئین‌ها متصل می‌شوند. **FFA ها به آلبومین، متصل می‌شوند. چربی‌های مرکب داخل ذرات لیپوپروتئین جابجا می‌شوند.** لیپوپروتئین‌ها از یک هسته (کلسترول و تری‌گلیسرید) و یک لایه سطحی آمفی فیلیک (فسفولیپیدها، آپوپروتئین‌ها) تشکیل شده‌اند، بنابراین در آب به صورت محلول‌اند.

۵ گروه لیپوپروتئین بر اساس چگالی آنها وجود دارد:

نکته: ۷۰٪ بیماران دچار بیماری‌های کرونری زودرس دارای دیس‌لیپیدمی هستند.

نکته: آپوپروتئین‌ها (apo)، متابولیسم چربی‌ها را فعال می‌کنند. اختلال در ساخت و کاتابولیسم لیپوپروتئین‌ها به دیس لیپیدمی منجر می‌شود.

متابولیسم چربی

در روده، تری‌گلیسریدها و استرهای کلسترول توسط **لیپاز پانکراس**، هیدرولیز می‌شوند تا گلیسرول، FFAها و کلسترول آزاد تولید شود.

گلیسرول و FFAها با تشکیل میسل وارد پرزهای روده می‌شوند ولی کلسترول آزاد بدون تغییر و با واسطه گرادیان فشاری وارد سلول روده می‌شود.

سنتز شیلومیکرون:

در داخل سلول پرز روده، مجددا گلیسرول در ترکیب با سه زنجیره‌ی اسید چرب، تری‌گلیسرید می‌سازد و کلسترول به استرکلسترول تبدیل می‌شود. تری‌گلیسیریدها و استرهای کلسترول با آپوپروتئین‌ها سطحی ترکیب شده و شیلومیکرون ساخته می‌شود و وارد لنفاتیک روده‌ای می‌گردد.

APO CII، آپوپروتئین سطحی شیلومیکرون است که لیپوپروتئین لیپاز (LPL) موجود در بافت چربی) را فعال می‌کند و LPL نیز با هیدرولیز تری‌گلیسیرید هسته‌ی شیلومیکرون، FFA ها را آزاد می‌سازد که به عنوان منبع انرژی عمل می‌کنند.

باقیمانده‌ی شیلومیکرون توسط گیرنده‌های LDL کبدی (که توسط APO E واقع در سطح شیلومیکرون فعال می‌شوند) از جریان خون پاکسازی می‌شود و میزان اضافی کلسترول آن از طریق صفرا دفع می‌شود. (APO CII و E را از HDL می‌گیرد)

سنتز VLDL:

FFA و کلسترول و APOهای سطحی (APO E, APO CII, APO B100) توسط کبد به هم متصل شده و ذرات VLDL را می‌سازند.

نکته: هر شرایطی که جریان FFA به داخل کبد را افزایش دهد، **از قبیل دیابت خوب کنترل نشده**، تولید VLDL را بیشتر خواهد کرد.

سنتز LDL:

APO CII (که در سطح VLDL هم قرار دارد)، VLDL را برای ساخت IDL هیدرولیز کرده و خود IDL توسط LPL به LDL تبدیل می‌شود. Apo E حین انتقال به کبد از LDL جدا می‌شود.

LDLها ذرات با تری‌گلیسرید کم هستند (۵٪) و از کلسترول (۶۰٪) و آپوپروتئین B100 تشکیل یافته‌اند.

APo B100 به گیرنده‌های LDL کبد متصل می‌شود و پاکسازی LDL از جریان خون را تسریع می‌کند.

کلسترول موجود در LDL، جهت تولید هورمون، غشاء سلولی و ذخیره انرژی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

هر چه میزان Apo B100 بالاتر باشد نشانه LDL بیشتر در خون است که می‌تواند روند آترواسکلروز را تشدید نماید.

نکته: در کبد، کلسترول LDL برای ساخت اسیدهای صفراوی مورد استفاده قرار می‌گیرد که همراه کلسترول آزاد داخل صفرا ترشح می‌شوند. اسیدهای صفراوی به انتقال چربی کمک می‌کنند. حدود ۵۰٪ کلسترول و ۹۷٪ اسید صفراوی وارد شده به مجرای روده به داخل جریان خون بازجذب می‌شوند.

تجمع LDL اضافه درون ماکروفاژها تشکیل سلول‌های کف مانند را می‌دهند که نقش مهمی در روند اترواسکلروز دارند.

سنتز HDL:

اثر ضد آترواسکلروتیک HDL ناشی از برداشت کلسترول اضافی از بافت‌ها و سایر لیپوپروتئین‌ها است. HDL در کبد و روده ساخته می‌شود. فسفولیپیدهای اضافی، کلسترول و آپولیپوپروتئین‌ها در شیلومیکرون‌های باقیمانده، VLDL، IDL، LDL به داخل ذرات HDL انتقال می‌یابند و توده‌ی HDL افزایش می‌یابد. آپو A-1، یک آپوپروتئین سطحی HDL است که کلسترول داخل سلول را به حرکت وا می‌دارد که نهایتا برای ساخت هورمون و غشای سلولی به کار می‌روند.

سنتز کلسترول:

بسیاری از سلول‌های بدن شامل سلول‌های پارانشیمی کبد، کلسترول می‌سازند به این ترتیب که استات به ۳- هیدروکسی -۳- متیل گلوتاریل- کوآنزیم A (HMG-COA)، تبدیل می‌شود. HMG-CoA ردوکتاز، HMG-CoA را به اسید موالونیک تبدیل می‌کند که بعدا طی مراحلی به کلسترول تبدیل می‌شود.

داروهایی که آنزیم HMG-CoA ردوکتاز را مهار می‌کنند، بیوسنتز کلسترول و محتوای کلسترول سلول را کاهش می‌دهند. ورود LDL به داخل سلول از راه فیدبک منفی تنظیم می‌شود. توازن منفی کلسترول، فعالیت گیرنده‌های LDL و در نتیجه جذب کلسترول از جریان خون را بیشتر می‌کند و بالعکس.

رویکرد تشخیصی- درمانی به اختلال چربی

توتال تری‌گلیسرید یا LDL بالای صدک ۹۰ یا سطح HDL زیر صدک ۱۰ جمعیت عمومی، بیانگر دیس‌لیپیدمی است.

برای اثبات دیس‌لیپیدمی باید **دوبار اندازه‌گیری مجزا** از هم پس از ۱۲ ساعت ناشتایی انجام شود (چون حتی با ۱۰ ساعت ناشتایی شیلومیکرون‌ها در خون حضور دارند و مخدوش کننده‌اند).

سطوح کلسترول توتال، تری‌گلیسرید و HDL را می‌توان مستقیما اندازه‌گیری کرد. VLDL و LDL را (با اعمال ریاضی) محاسبه می‌کنند:

✓ اگر سطح TG<400 باشد:

VLDL=TG/5

LDL=Total chol-(HDL+VLDL)

=Total Chol-(HDL+TG/5)

✓ اگر سطوح تری‌گلیسرید بالاتر از 400mg/dL باشد LDL، VLDL را نمی‌توان محاسبه کرد ولی حالت غیرطبیعی لیپوپروتئین را می‌توان با مشاهده‌ی سرم تعیین کرد (اگر سطح تری‌گلیسرید بالای 350mg/dl باشد، سرم کدر می‌شود)

غربالگری دیس لیپیدمی

دستورالعمل‌های اخیر غربالگری روتین را در کودکان توصیه نمی‌کنند، مگر این که یک **سطح غیرطبیعی لیپوپروتئین یا بیماری عروقی زودرس در یکی از وابستگان درجه اول شناسایی شده باشد.**

برنامه غربالگری لیپید برای جمعیت عمومی:

۱) اندازه‌گیری اولیه چربی ناشتا در سن ۲۰ سالگی توصیه می‌شود

اگر در حال ناشتا و یا غیرناشتا HDL<40 یا کلسترول توتال >200 بود باید یکبار در حالت ناشتا مجددا تکرار کنیم و اگر HDL>40 و توتال کلسترول >200 بود هر ۵ سال باید تکرار شود حتی اگر بدون ریسک فاکتور باشد.

ریسک فاکتورهای CHD عبارتند از:

۱. سن (مردان >45سال و زنان >55سال)

۲. سابقه‌ی خانوادگی CHD زودهنگام (فامیل درجه اول مرد با سن کمتر از ۵۵ سال و فامیل درجه اول زن با سن کمتر از ۶۵ سال)،

۳. مصرف سیگار

۴. فشار خون بالا >140/90

۵. HDL< 40mg/dl (اگر HDL>60mg/dl باشد، یک عامل خطر حذف می‌شود)

۲) هر ۵ سال غربالگری مجدد، اگر:

الف: LDL<160mg/dL در بیماران با ۰-۱ ریسک فاکتور

ب: LDL<130mg/dL در بیماران با ≥ ۲ ریسک فاکتور

۳) هرا سال غربالگری مجدد، اگر:

الف: LDL>130-159mg/dL در بیماران با ≥ ۲ ریسک فاکتور

ب: LDL<100mg/dL در بیماران با CHD یا معادل خطر CHD

معادل‌های خطر بیماری قلبی کرونری **شامل بیماری علامتدار تنگی شریان کاروتید، بیماری عروق محیطی، آنوریسم آئورت شکمی و دیابت هستند.**

نکته: درمان کلسترول و LDL بالا می‌تواند از ایجاد و پیشرفت CHD جلوگیری کند، به ازای هر ۱۰٪ کاهش در کلسترول سرم، ۱۵٪ از میزان مرگ و میر CHD کاسته می‌شود.

نکته: تأثیر تری‌گلیسیریدها بر بیماری عروق کمتر شناخته شده است. اما در بیماران مبتلا به هایپرتری‌گلیسریدمی، که اغلب دیابت و چاقی هم دارند، به طور قطع نمی‌توان گفت که اثر آتروژنیک مربوط به هایپرتری گلیسیریدمی است یا مربوط به دیابت و چاقی.

در مطالعات متعدد **سطوح بالای تری‌گلیسرید با خطر افزایش CHD** مرتبط بوده است. هیپرتری‌گلیسریدمی آشکار (>1000mg/dl) با ***سندرم شیلومیکرونمی*** همراه است که با پانکراتیت و گزانتوم مشخص می‌شود.

نکته: سطوح تری‌گلیسرید بالاتر از 200mg/dL تحت عنوان غیر طبیعی دسته‌بندی می‌شود. از ۱۵۰ تا ۲۰۰mg/dL **سطوح مرزی** تری‌گلیسرید محسوب می‌شود و **سطوح طبیعی کمتر از** 150mg/dL می‌باشد.

برای تمام افرادی که سطح TG غیرطبیعی دارند باید رژیم غذایی و ورزش در نظر داشت و اگر TG≥200 در حال ناشتا بود + سابقه پانکراتیت یا بالا بودن خطر CHD بهتر است دارو درمانی شروع شود و سطوح زیر ۵۰۰ و استاتین و بالای ۵۰۰ فیبرات و روغن ماهی مفید است.

درمان هیپرتری‌گلیسریدمی:

۱- رژیم غذایی (محدودیت چربی<10% کالری) + ورزش (در تمام موارد)

۲- اگر TGناشتا ≥ ۲۰۰ باشد (به خصوص افراد در معرض CHD یا پانکراتیت) درمان دارویی لازم است.

نکته: HDL پایین (<40mg/dL) **نیز می‌تواند خطر CHD را بالا ببرد.** (هر 5mg/dl کاهش در HDL، خطر سکته‌ی قلبی را بیشتر می‌کند)

TABLE 69-4 RECOMMENDATIONS FOR SCREENING FOR DYSLIPIDEMIA*

1. A fasting lipid profile is recommended at age 20 yr
2. Rescreen every 5 yr if
   - LDL <160 mg/dL in patients with 0-1 risk factor
   - LDL <130 mg/dL in patients with ≥2 risk factors
3. Rescreen every year if
   - LDL 130-159 mg/dL in patients with ≥2 risk factors
   - LDL <100 mg/dL in patients with CHD or CHD risk equivalent

CHD, Coronary heart disease; HDL, high-density lipoprotein–cholesterol; LDL, low-density lipoprotein–cholesterol.

*Recommendations of the Adult Treatment Panel III, National Cholesterol Education Program (NCEP), as modified in 2004. CHD risk factors include age (men >45 yr, women >55 yr), family history of premature CHD (male first-degree relative <55 yr, female first-degree relative <65 yr), smoking, hypertension, and HDL <40 mg/dL. Subtract a risk factor if HDL >60 mg/dL. CHD risk equivalents include symptomatic carotid artery disease, peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, and diabetes mellitus.

کنترل دیس‌لیپیدمی

۱) رژیم غذایی و تغییرات Lifestyle

تعدیل رژیم غذایی می‌تواند سطح کلسترول LDL و تری‌گلیسرید راکاهش دهد.

محتوای غذایی برنامه درمان بزرگسالان:

مادهٔ غذایی	کالری
چربی	۳۰٪-۲۵٪ کل کالری
کربوهیدرات‌ها	۶۰٪-۵۰٪ کل کالری
پروتئین	۱۵٪ کل کالری
کلسترول	200mg/day>
فیبر	20-30g/day

نکته: اگر دریافت چربی، ۲۰٪ کم شود، کلسترول توتال، حدود ۱۵٪ و کلسترول LDL تا ۲۵٪ کاهش می‌یابند.

چربی‌های اشباع شده، گیرنده‌های LDL را کاهش و LDL گردش خون را بیشتر می‌نماید. اما **چربی‌های غیر اشباع (غیر ترانس)** عموما فاقد این اثر هستند و **مصرف آنها ترجیح داده می‌شود.**

هنگام کاهش چربی رژیم غذایی، جانشین‌های غذایی حاوی فیبرهای قابل حل (مثل **سبوس جوی دوسر**) توصیه شده‌اند (چون این فیبرها اثر کمی بر سطح تری‌گلیسرید دارند. همچنین به اسیدهای صفراوی در روده متصل می‌شوند و سطوح کلسترول را کاهش می‌دهند).

نکته: **اسیدهای چرب امگا ۳** برای قلب اثر محافظتی دارند که در ماهی چرب، روغن دانه‌ی بزرگ، روغن کانولا و مغزها به مقدار زیاد وجود دارد. امگا ۳ تولید VLDL را کم می‌کند، مانع تجمع پلاکتی می‌شود و CHD را کاهش می‌دهد و هفته‌ای دوبار ماهی توصیه می‌شود.

نکته: LPL که TG شیلومیکرون‌ها و VLDL را هیدرولیز می‌کند، **در سطوح تری‌گلیسرید بالاتر از 1000mg/dL به اشباع می‌رسد** و از آن به بعد هر نوع VLDL در رژیم غذایی، باعث افزایش شدید سطوح TG می‌شود. بنابراین محدودیت غذایی چربی (<10%) برای درمان هیپرتری گلیسریدمی، اساسی است. مصرف کربوهیدرات و الکل نیز می‌توانند ساخت تری‌گلیسرید را بالا ببرند. **بنابراین، محدودیت مصرف الکل به یک یا دوبار در هفته لازم است.**

رویکرد درمانی به سطوح LDL			
گروه خطر	سطح LDLهدف (mg/dL)	تغییر شیوه زندگی	درمان دارویی
≥ صفر تا یک ریسک فاکتور	160>	(mg/dL) 160 ≤ LDL	160-190 ≤ LDL (mg/dL)
≤ دو ریسک فاکتور	130>	130 ≤ LDL (mg/dL)	130-160 ≤ LDL (mg/dL)
CAD یا معادل CAD	100>(بهینه 70>)	100≤ LDL (mg/dL)	100-130 ≤ LDL (mg/dL)

نشان داده شده که ورزش، فعالیت LPL را زیاد می‌کند. حتی یک جلسه **ورزش می‌تواند تری‌گلیسرید را کاهش دهد و HDL را بالا ببرد.** تأثیر ورزش بر LDL کمتر مشخص شده است. (ورزش خفیف تا متوسط، با پاکسازی ذرات VLDL منجر به افزایش ساخت LDL می‌شود). اما این اثر با برنامه‌های ورزشی سنگین، مشاهده نمی‌شود.

نکته: ورزش‌های سنگین باعث کاهش در کلسترول LDL می‌شود که این اثر مستقل از کاهش وزن است.

۲) درمان دارویی

اگر تغییرات رژیم غذایی و ورزش، سطوح چربی را طبیعی نکند، درمان دارویی به کار می‌رود.

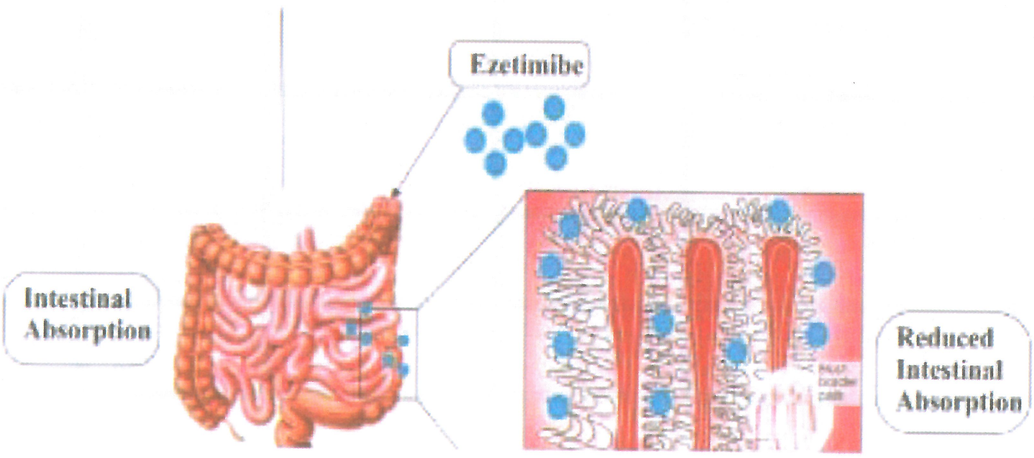
۱) **مهار کننده‌های HMG-CoA ردوکتاز** (شامل لواستاتین، پرواستاتین، سیمواستاتین، فلوواستاتین، آتورواستاتین و روزواستاتین) مصرف کلسترول و ساخت HDL را افزایش و ساخت VLDL را کاهش می‌دهند. در نتیجه **سطوح LDL و تری‌گلیسرید را پایین‌تر و سطوح HDL را بالاتر می‌برند.**

کاهش CHD و میزان مرگ و میر قلبی- عروقی با درمان با استاتین ثابت شده است. این داروها پیشرفت آترواسکلروز را محدود می‌کنند. بنابراین آنها **خط اول درمان در کنترل LDL بالا هستند.** ۲-۱ ماه پس از شروع درمان باید اثرات آنها ارزیابی شود و اگر با در اکثر روز به اهداف درمانی نرسیم باید داروهای دیگر اضافه شود

عوارض شامل: افزایش آنزیم‌های کبدی و سمیت عضلانی است.

میوزیت با درمان استاتین تنها هم رخ می‌دهد **اما در ترکیب با مشتقات اسید نیکوتنیک یا اسید فیبریک، خطر بیشتر می‌شود. (تا ۳ برابر) و برخی از این دارو ها اثر وارفارین را زیادتر می‌کنند.**

۲) **مهار کننده‌های جذب کلسترول مثل ازتیمیب (Ezetimibe):** انتقال کلسترول در لبه روده، را مهار می‌کنند و **سطوح کلسترول LDL را کاهش می‌دهند (ولی بهبودی در حوادث قلبی - عروقی و مرگ و میر به دنبال درمان با آن اثبات نشده است)**



عوارض: سطوح ترانس آمیناز سرم و به طور بالقوه خطر سرطان و مرگ ناشی از آن را افزایش می‌دهد (ولی شواهد قطعی نیست)

۳) شلاتورهای اسید صفراوی شامل کلستیرامین، کولستیپول و کلسولام (Colesevelam): در مجرای روده به اسیدهای صفراوی متصل می‌شوند و دفع مدفوعی را بیشتر می‌کنند. در نتیجه کبد برای ساخت اسیدهای صفراوی LDL بیشتری مصرف می‌کند.

افزایش خفیف در کلسترول HDL نیز با این دارو (در نتیجه‌ی تشکیل HDL در روده) مشاهده می‌شود. **درمان با آنها باعث کاهش بروز CHD می‌شود.**

نکته: این داروها در زنان باردار، شیرده و اطفال که LDL بالا دارند ولی TG بالا ندارند قابل استفاده است.

عوارض: عملکرد غیرطبیعی کبد و علائم گوارشی (تهوع، نفخ و کرامپ) شایع هستند و با جذب سایر داروها از قبیل وارفارین و تیروکسین تداخل دارندو بالا بردن سطح TG.

۴) مشتقات اسید فیبریک شامل جمفیبروزیل و فنوفیبرات:

اکسیداسیون FFA در ماهیچه و کبد را بیشتر می‌کنند. همچنین با کاهش در لیپوژنز کبدی به کاهش VLDL و به دنبال آن کاهش تولید LDL منجر می‌گردد. همچنین فعالیت LPL و ساخت HDL را افزایش می‌دهند.

بنابراین **سطوح تری‌گلیسرید و LDL را کاهش و سطوح HDL را افزایش می‌دهند.**

نکته: گاهی اوقات یک **افزایش در LDL در شروع درمان با مشتقات اسید فیبریک** رخ می‌دهد که ناشی از افزایش تبدیل VLDL به LDL در نتیجه افزایش فعالیت LPL است.

با مصرف این داروها کاهش حوادث قلبی- عروقی در اشخاص با تری‌گلیسرید بالا (>200mg/dL) و HDL پایین (<40mg/dL) مشخص شده است ولی کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری CVD دیده نشده است.

عوارض: شامل سمیت کبدی و میوزیت و تداخل با متابولیسم وارفارین است.

۵) اسید نیکوتینیک (نیاسین): اثر ضد لیپولیز دارد و جریان FFA به کبد را کاهش می‌دهد. در نتیجه ساخت VLDL کبدی و تولید LDL و کاتابولیسم HDL را کاهش میدهد. بنابراین باعث **کاهش سطح تری‌گلیسرید، کاهش LDL و افزایش HDL می‌شود.** همچنین اسید نیکوتینیک فعال کننده‌ی پلاسمینوژن بافتی را تحریک و از ترومبوز جلوگیری می‌کند و برای **کاهش LDLa داروی ترجیحی است.**

اثرات جانبی آن شامل سمیت کبدی، هیپراوریسمی، هیپرگلیسمی و **فلاشینگ** است. **GERD و PUD را نیز تشدید می‌کند.**

عوامل دارویی که به طور معمول در درمان هیپرلیپیدمی به کار می‌روند

گروه دارویی	LDL	HDL	تری‌گلیسرید	اثرات جانبی
مهار کننده‌های HMG-CoA	کاهش ۶۰٪- ۲۰٪	افزایش ۱۰٪-۵٪	کاهش ۳۰٪-۱۰٪	سمیت کبدی، میوزیت، رابدومیولیز، افزایش اثر وارفارین
مهار کننده‌های جذب کلسترول	کاهش ۱۷٪	فاقد اثر	فاقد اثر	آنزیم‌های کبدی غیرطبیعی در ترکیب با مهارکننده‌های HMG-CoA، افزایش بالقوه خطر سرطان و مرگ مرتبط با سرطان
جدا کننده‌های اسید صفراوی	کاهش ۳۰٪-۱۵٪	افزایش خفیف	فاقد اثر	تهوع، نفخ، کرامپ، عملکرد غیرطبیعی کبدی، تداخل با جذب سایر داروها از قبیل وارفارین و تیروکسین
اسیدهای فیبریک	کاهش ۲۰٪-۵٪	افزایش ۳۵٪-۱۵٪	کاهش ۵۰٪-۳۵٪	تهوع، کرامپ، درد عضلانی، سمیت کبدی، افزایش اثر وارفارین
اسید نیکوتینیک	کاهش ۲۵٪-۱۰٪	افزایش ۳۵٪-۱۵٪	کاهش ۳۰٪-۲۵٪	سمیت کبدی، هیپراوریسمی، هیپرگلسیمی، برافروختگی، تهوع، استفراغ، اسهال

- **روغن ماهی یا اسید چرب omega-3:** امگا -۳ تولید VLDL را کم می‌کند و در نتیجه تا ۳۵٪ سطح TG را کم می‌کند و تا ۳٪ سطح HDL و ۵٪ سطح LDL را بالا می‌برد نیاز به مصرف دوز با 3-4gr تا چندین سال دارد و باعث کاهش حوادث CVD می‌شود حتی با دوز ۲ گرم.

عوارض: باد گلو، تغییر طعم دهان، دیس پپسی، بوی ماهی

سایر داروها: نئومایسین در موارد بالا بودن مقاوم به درمان LDL بکار می‌رود و با اسیدهای صفراوی باند می‌شود و دفع LDL را بالا می‌برد و تولید LDLa در کبد را کم می‌کند.

Lomitapid: تولید apo B100 در کبد را کم می‌کند و تا ۵۰٪ سطح LDL را پایین می‌آورد.

Mipomersen: مهار تولید apoB و سطح LDL را تا ۵۰٪ کم می‌کند و داروی انتخابی در هیپرکلسترولمی فامیلیال هموزیگوت است.

اختلالات خاص متابولیسم چربی

هیپرلیپیدمی را به دو دسته تقسیم می کنیم:

- **اولیه:** که بیشتر فامیلی هستند که با تولید زیاد لیپوپروتئین‌ها یا نقص در برداشت LPها مشخص می‌شوند.
- **ثانویه:** بیماری‌های زمینه‌ای مختلفی می‌توانند دیس لیپیدمی بدهند.

علل ثانویه هیپرلیپیدمی

حالت بالینی	لیپوپروتئین افزایش یافته	مکانیسم
دیابت	شیلومیکرون، VLDL, LDL	افزایش تولید VLDL و کاهش کلیرانس VLDL/LDL
چاقی	شیلومیکرون، LDL, VLDL	افزایش تولید VLDL و کاهش کلیرانس VLDL/LDL
لیپودیستروفی	VLDL	افزایش تولید VLDL
کم کاری تیروئید	LDL, VLDL	کاهش کلیرانس VLDL/LDL
استروژن	VLDL	افزایش تولید VLDL
گلوکوکورتیکوئیدها	VLDL, LDL	افزایش تولید VLDL و تبدیل آن به LDL
الکل	VLDL	افزایش تولید VLDL
سندرم نفروتیک	VLDL, LDL	افزایش تولید VLDL و تبدیل آن به LDL

هیپرکلسترولمی فامیلی (FH)

هیپرکلسترولمی فامیلی (FH) ناشی از جهش در ژن گیرنده LDL است. نقص در گیرنده LDL، کلیرانس LDL را کاهش و سطوح در گردش خون آن را بالا می‌برد. LDL اضافی وارد ماکروفاژها شده به تشکیل **سلول‌های کف آلود و پلاک کلسترول منجر می‌گردد.** این پلاک‌ها در شریان‌ها (**آتروما**)، پوست یا تاندون‌ها (**گزانتوم**)، پلک‌ها (**گزانتلاسما**) و عنبیه (arcus corneal) رسوب می‌یابد.



Large xanthomas of both Achilles tendons



Xanthelasma of eyelids

◆ انواع و تظاهرات بالینی:

A) شکل هموزیگوت FH که به صورت AD به ارث می‌رسد، نادر است.

افراد مبتلا در اوایل زندگی با **سطوح افزایش یافته کلسترول توتال** (600-1000mg/dL) و LDL (500-950mg/dL) **مشخص می‌شوند. سطوح تری‌گلیسرید و HDL طبیعی هستند.**

CHD، آترواسکلروز آئورت و ریشه آئورت و گزانتوم تاندونی ایجاد می‌شود. به طور شایع **تاندون آشیل** درگیر است و به صورت التهاب تاندون خود را نشان می‌دهد. در صورت عدم درمان به طور معمول **قبل از ۲۰ سالگی به دلیل سکته‌ی قلبی می‌میرند.**

B) شکل هتروزیگوت FH منجر به کمبود نسبی (۵۰٪) گیرنده می‌شود. در این افراد کلسترول (300-600mg/dL) و LDL (250-500mg/dL)است.

CHD زود هنگام (<45 سال در مردان و <55 سال در زنان) و گزانتوم‌های تاندونی یافته‌های مشخص بالینی هستند. شایع‌تر است و $1/500$ نفر جمعیت به آن مبتلا هستند.

تشخیص: تشخیص FH معمولا بر اساس **تظاهرات بالینی** انجام می‌شود. افزایش کلسترول توتال (<300mg/dL) و LDL (<250mg/dL) در فردی با **سابقه‌ی شخصی یا خانوادگی CHD زودهنگام مرد زیر ۴۵ سال و زن زیر ۵۵ سال** و گزانتوم‌های تاندونی، اشخاص در معرض خطر FH را مشخص می‌کند.

درمان: شامل **رژیم غذایی کم چرب (<20% کل کالری)، کم کلسترول (<100mg در روز) و درمان دارویی است**. معمولا به چند دارو احتیاج دارند.

- ✓ در افراد جوان و زنان حامله و شیرده، **کاهنده‌های اسید صفراوی (رزین‌ها)** به دلیل اثرات جانبی اندک **ترجیح داده می‌شوند**.
- ✓ در اشخاص مسن پرخطر داروهای قوی‌تر مثل استاتین‌ها، Ezetimibe و نیاسین نیاز است.
- ✓ در بیمارانی که دارو را تحمل نمی‌کنند یا همکاری ندارند پیوند کبد یا جراحی بای‌پس ایلئوم برای کاهش جذب گوارشی اسیدهای صفراوی یا LDL apheresis برای برداشت LDL اضافی را می‌توان انجام داد.

نکته: داروهای جدید Lomitapid و mipomersen هم بعنوان درمان کمکی مفید هستند.

نقص فامیلی آپولیپوپروتئین B-100 (APo B100)

در این اختلال اتوزومال غالب، نقص در APo B100 مانع اتصال LDL به گیرنده‌ی آن می‌شود. شیوع $1/750$ فرد سفیدپوست است.

تظاهر بالینی: مشابه FH و شامل **سطوح کلسترول توتال و LDL بالا همراه CHD زود هنگام و گزانتوم تاندونی است، ولی از FH خفیف‌تر است** (چون عملکرد کلیرانس وابسته به APo E باقیمانده است) **مقادیر کلسترول توتال در فرم هموزیگوت آن 350-500mg/dL و در فرم هتروزیگوت 200-350mg/dL می‌باشد**.

تشخیص: جهش در ژن APo B-100 تشخیص را قطعی کند اما برای **شروع درمان نیازی به تشخیص ژنتیک نیست**.

درمان: رژیم غذایی کم کلسترول و کم چرب به همراه یک استاتین، رزین (اسید صفراوی) یا نیاسین توصیه می‌شود.

افزایش لیپوپروتئین (a) [LP(a)] پلاسما:

LP(a) شکل خاصی از LDL است که از اتصال APo(a) و LDL در خارج سلول ایجاد می‌شود. آپو (a) دارای توالی مشابه فیبرین پلاسمینوژن است و مقادیر بالای آن از راه رقابت با پلاسمینوژن در فیبرینولیز ایجاد اختلال می‌کند و **به ترومبوز و افزایش تشکیل لخته منجر می‌شود**.

LP(a) به ماکروفاژها هم متصل می‌شود و منجر به تشکیل سلول کف آلود و پلاک آترواسکلروتیک می‌شود.

نکته: ریسک فاکتورهای افزایش LP(a) شامل نژاد آفریقایی تبار و هیپرکلسترولمی فامیلیال می‌باشد.

غربالگری LP(a) : در افراد زیر باید افزایش LP(a) مد نظر باشد و **غربالگری با اندازه‌گیری LP(a) انجام گیرد:**

۱. افراد دارای سابقه‌ی فامیلی یا شخصی CHD زودهنگام بدون دیس‌لیپیدمی
۲. افرادی که به درمان کاهش دهنده‌ی کلسترول مقاوم هستند.

تشخیص: سطح LP(a) بیشتر از 30mg/dL در یک بیمار با CHD زودهنگام، تشخیص را مسجل می‌کند.

درمان: هدف اولیه درمان، **کاهش سطوح LDL** با داروها مثل **استاتین** است. اگر نتوان به مقادیر هدف مورد نظر LDL دست یافت، یا اگر فقط **LP(a) بالا بود، درمان کاهش دهنده‌ی LP(a) با نیاسین** باید شروع شود. نیاسین LP(a) را تا ۳۸٪ کاهش می‌دهد و موجب تحریک فعال کننده‌ی پلاسمینوژن بافتی و ممانعت از ترومبوز، نیز می‌شود.

هیپرکلسترولمی چندژنی

ماهیت این نقص‌های ژنتیکی به خوبی مشخص نشده است اما APO E نقشی در بیماری‌زایی دارد. APO E4 در شیلومیکرون و VLDL تمایل زیادی به اتصال به گیرنده‌ی LDL دارد. در نتیجه ساخت گیرنده LDL را کاهش و سطوح LDL در گردش خون را افزایش دهد. درمان با عوامل کاهش دهنده‌ی LDL بر اساس عوامل خطر(جدول درمان LDL)، توصیه می‌شود.

هایپرلیپیدمی مرکب فامیلی (FCHL)

FCHL یک اختلال چند ژنی اتوزومی غالب است که ۱ تا ۲٪ جمعیت را گرفتار می‌کند. **هم تولیدی T زیاد است هم کاتابولیسم آن کم.**

پاتوژنز و تظاهر: در FCHL، VLDL اضافی در کبد ساخته می‌شود و نیز کاهش عملکرد LPL در یک سوم بیماران مبتلا به FCHL مشاهده می‌شود که نتیجه‌ی آن افزایش تری‌گلیسرید است. به علاوه ذرات VLDL کمتری برای ساخت HDL در دسترس است.

از این رو، FCHL را **باید در تمام بیماران با سطح کلسترول توتال بالاتر از 250mg/dL، تری‌گلیسرید بالاتر از 175mg/dL، یا HDL کمتر از 35mg/dL، مد نظر قرار داد.**

تشخیص: هیچ آزمایش تشخیصی قطعی وجود ندارد اما غربالگری فامیلی می‌تواند به تأیید تشخیص کمک رساند. فنوتیپ FCHL گوناگون است.

بیماران معمولا آپو ApoB بالا (>120mg/dL) و نسبت کلسترول LDL به APo B100 پایین (<1.2) دارند. در آنها ذرات LDL تجمع می‌یابد و **اثر آتروژنیک در بیماری زود هنگام عروق کرونری دارد.**

✪ **توجه: گزانتوم‌ها یا گزانتلاسماها تظاهر این اختلال نیستند.**

درمان: درمان رژیم غذایی کم چرب و کم کلسترول به اضافه‌ی داروهای پایین آورنده‌ی چربی است. مشتقات اسید فیبریک برای درمان هیپرتری‌گلیسریدمی به علاوه یک استاتین یا نیاسین برای کاهش کلسترول LDL لازم است **(ژمفیبروزیل + لوواستاتین یا نیاسین).**

دیس بتا لیپوپروتئینمی فامیلی

پاتوژنز: جهش اتوزومال در ژن سازنده‌ی APO E منجر به تولید زیاد زیر گروه APO E_2 می‌شود. APO E_2 تمایل پایینتری به گیرنده‌ی LDL دارد و منجر به تجمع شیلومیکرون‌ها و VLDL می‌شود.

نکته: ظهور علایم فنوتیپ APO E2 اتوزومال مغلوب معمولا به یک شرایط مستعد کننده که تولید لیپوپروتئین را افزایش دهد (مثل **دیابت، هیپوتیروئیدی یا مصرف الکل**) نیاز دارد. ولی فنوتیپ اتوزومال غالب که (در کودکی) تظاهر می‌یابد نیازی به عامل ثانویه ندارد.

علایم بالینی: CHD **زود هنگام، بیماری عروق محیطی و گزانتوم در چین کف دست** (Palmar Xanthoma) یافته‌های مشخص بالینی هستند.

بیماران مبتلا کلسترول توتال بالا (300-400mg/dL) و تری‌گلیسرید بالا (تا 300-400mg/dL) دارند و **نسبت کلسترول توتال به تری‌گلیسرید در ذرات VLDL افزایش یافته است** (>0.2)

تشخیص: معمولا بر اساس **یافته‌های بالینی و پاراکلینیک** است ولی تشخیص قطعی نیازمند آزمایش ژنتیکی برای شناسایی هموزیگوسیتی یا جهش در APo E2 می‌باشد.

درمان:

۱. درمان شرایط همراه از قبیل دیابت و کم کاری تیروئید می‌تواند سطوح چربی در هموزیگوت‌های E2 را طبیعی کند.
۲. در صورت عدم دستیابی به سطوح هدف، درمان با رژیم غذایی و داروهای پایین آورنده‌ی چربی از قبیل مشتقات اسید فیبریک و استاتین باید انجام شود.

فامیلیال هیپرشیلومیکرونمی

که خود به دو دسته تقسیم می‌شود:

۱) کمبود لیپوپروتئین لیپاز:

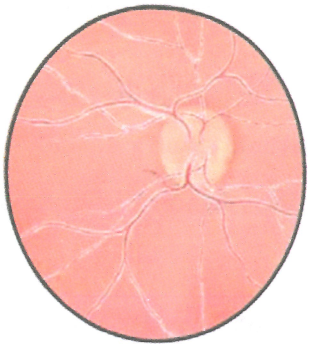
جهش در ژن LPL منجر به کمبود یا نقص آنزیم شده در نتیجه به **افزایش شیلومیکرون، VLDL و هیپرتری گلیسریدمی شدید** منجر می‌شود.

۱. **کمبود هموزیگوت LPL:** این حالت نادر **با تری‌گلیسرید بالاتر از1000 mg/dL در کودکی مشخص می‌شود.**
۲. **کمبود هتروزیگوت LPL:** در ۴-۲٪ جمعیت وجود دارد و معمولا برای بروز آن به یک عامل مستعد ساز مثل دیابت کنترل نشده و درمان با استروژن نیاز دارد.

علایم: هیپرتری گلیسریدمی متوسط (250-750mg/dl) دارند ولی در صورت وجود عوامل ثانویه می‌تواند تا ۱۰۰۰ mg/dL افزایش یابد و حتی به سندرم شیلومیکرونمی یعنی **هیپرتری‌گلیسریدمی واضح (1000-2000mg/dL <TG) به همراه پانکراتیت، گزانتوم eruptive،** Lipemia retincelis و **هپاتواسپلنومگالی منجر گردد.**



Eruptive xanthomatosis



Hyperlipemia retinalis

تشخیص: می‌توان **پلاسمای چرب** را مشاهده کرد. بعد از قرار دادن در یخچال به مدت ۱۲ ساعت **یک لایه‌ی فوقانی کرم مانند (در موارد افزایش شیلومیکرون)** یا کدورت پلاسما (در موارد افزایش VLDL)، یا هر دو ، قابل مشاهده است.

تشخیص: اثبات آزمایشگاهی **کاهش فعالیت کمبود LPL تشخیص** را مسجل می‌نماید.

درمان: رژیم کم چرب (<۱۰٪کل کالری یا < ۲۰ تا ۲۵ گرم در روز) **خط اول درمان** است. عوامل ثانویه از قبیل دیابت کنترل نشده و مصرف الکل باید درمان شود. عوامل کاهش دهنده VLDL (مثل مشتقات اسید فیبریک و نیاسین) ممکن است نیاز باشند.

۲) کمبود آپوپروتئین C-II:

APo CII یک کوفاکتور فعال کننده LPL است. کمبود APo CII یک اختلال اتوزومی نادر است که به افزایش ذرات شیلومیکرون و VLDL و در نتیجه **هیپرتری گلیسریدمی** شدید منجر می‌شود.

تظاهر بالینی: مشابه کمبود LPL و شامل هیپرتری‌گلیسریدمی (>1000mg/dL) و علائم پانکراتیت، گزانتوم بثوری، Lipemia retinalis و هپاتواسپلنومگالی است.

تشخیص: اثبات فقدان APo CII با الکتروفورز پلاسما یا اثبات بهبود فعالیت LPL با افزودن APo CII (که در FFP یافت می‌شود) تشخیص را مسجل می‌کند.

درمان:

- **هیپرتری‌گلیسریدمی خفیف تا متوسط:** مشابه درمان کمبود LPL و شامل درمان عوامل ثانویه از قبیل دیابت و کم کاری تیروئید، محدودیت چربی رژیم غذایی (<۱۰٪ کالری) و درمان دارویی (مثل مشتقات اسید فیبریک) است.
- **برای هیپرتری‌گلیسریدمی شدید:** ترانسفیوژن پلاسما (حاوی APo CII) جهت کاهش سطوح تری‌گلیسرید را می‌توان انجام داد.

هیپرتری گلیسریدمی فامیلی

هیپرتری گلیسریدمی فامیلی یک اختلال اتوزومی غالب است که با تولید زیاد VLDL کبدی مشخص می‌شوند.

اتیولوژی: علت دقیق مشخص نشده است ولی به نظر می‌رسد عوامل ثانویه‌ای که VLDL را بالا می‌برند از قبیل دیابت، مصرف الکل و درمان با استروژن، این حالت را تشدید می‌کنند.

علایم بالینی: با هیپرتری‌گلیسریدمی (200-500mg/dL) و **HDL پایین (35mg/dL) مشخص می‌شوند.** عوامل ثانویه می‌توانند تری‌گلیسرید را به بالای 1000mg/dL برسانند و خطر **پانکراتیت و گزانتوم‌ها** را تشدید کنند.

تشخیص: هایپرتری‌گلیسریدمی فامیلی باید در افراد با سابقه‌ی خانوادگی هیپرتری گلیسریدمی، CHD و سطوح طبیعی LDL مد نظر باشد. **مشاهده یک پلاسمای کدر** بیانگر اختلال در متابولیسم VLDL است.

درمان: درمان اولیه شامل رفع عوامل ثانویه‌ای، محدودیت چربی رژیم غذایی (<۱۰٪ کل کالری) است و در صورت عدم بهبودی ، درمان دارویی با نیاسین و مشتقات اسید فیبریک انجام می‌شود.

خلاصه‌ی تشخیص اختلال چربی

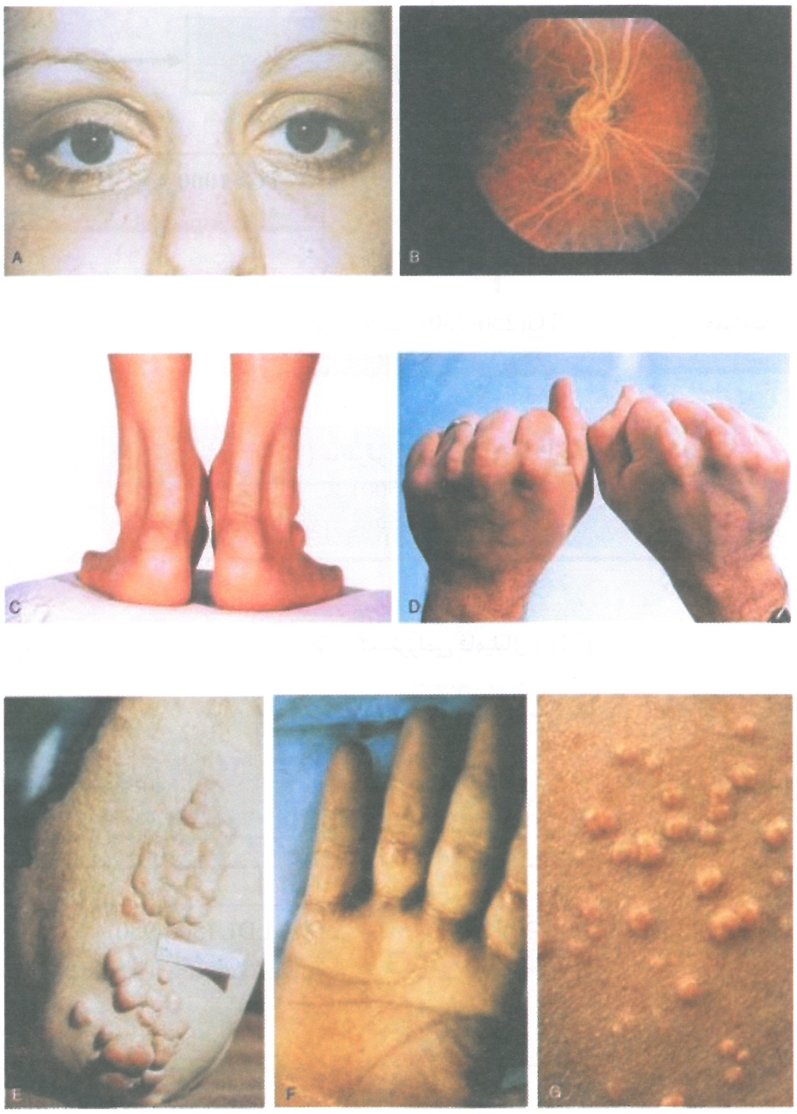
- $\overrightarrow{HDL}$ + $\overrightarrow{LDL}$ + ↑TG ← **۱) هایپرشیلومیکرونمی فامیلیال (FC)**
  - کمبود TG>1000 APOC II
  - کمبود LPL
    - هتروزیگوت TG(250-750)
    - هموزیگوت TG>1000

۲) هایپرتری‌گلیسریدمی فامیلی
TG (200-500)
HDL <35

- $\overrightarrow{LDL}$ + $\overrightarrow{TG}$ + ↑Chol ← **هایپرکلسترولمی فامیلیال (FH)**
  - AD (هموزیگوت)
    - LDL (500-950)
    - Chol (600-1000)
  - AR (هتروزیگوت)
    - LDL (250-500)
    - Chol (300-600)

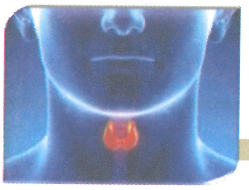
↑TG + ↑Chol ← **۱)هیپرکلسترولمی مرکب فامیلی (FCHL)**
Chol>250
TG>175
HDL<35
بدون گزانتوم و گزانتلاسما

۲)دیس بتا لیپوپروتئینمی
Chol (300-400)
TG(300-400)
گزانتوم در چین کف دست



A: زانتولاسما؛ B: لیپدمیا رتینالیس؛ C: زانتومای تاندون آشیل؛
D: زانتومای تاندونی؛ E: توبروس زانتوما؛
F: زانتومای کف دست؛ G: زانتومای ایراپتیو

سوء تغذیه- ارزیابی تغذیه
و حمایت تغذیه در بزرگسالان بستری



بیماران بستری در طول زمان بستری اغلب به میزان ناکافی کالری، پروتئین و ویتامین و مواد معدنی دریافت می کنند و این امر منجر به کاهش توده عضلانی و کمبود ویتامین ها و مواد معدنی در بدن شده و بدنبال آن افزایش میزان عفونت، اختلال در بهبود زخم و دوره نقاهت طولانی مدت می شود.

◆ علل ایجاد سوء تغذیه در بیماران بستری:

- کاهش دریافت مواد غذائی در اثر بی اشتهایی، علائم گوارشی، افسردگی، اضطراب
- دفع زیاد مواد غذائی مثل اسهال مزمن، سوء جذب، استفراغ، پرادراری
- **مصرف داروها:** استروئیدها، آنتی بیوتیک، کموتراپی ، دیورتیکها
- بالا بودن کاتابولیسم بدن : تب، تیروتوکسیکوز، سطوح بالا سیتوکین های التهابی مثل IL6-INFα

◆ ارزیابی تغذیه:

هنوز یک شاخص ارزیابی وضعیت کلی تغذیه وجود ندارد ولی موارد زیر توصیه می شود:

اندازه گیری مس، روی، تیامین،D3، ویتامین B6، B12 و فولات، Mg، K، P . در بیمارانی که در طول چند هفته یا چند ماه اخیر دچار کاهش غیر ارادی حداقل ۱۰-۵٪ وزن خود شده اند و یا BMI زیر ۱۸/۵ دارند احتمال بیشتری برای داشتن سوء تغذیه دارند.

نکته: از آلبومین و پره آلبومین در بیماران بدحال و بستری در ICU نمی توان به عنوان یک بیومارکر تغذیه ای استفاده کرد چون به عوامل مختلفی مثل استرس، عفونت، میزان فعالیت کبد و... ارتباط دارد و از طرفی چون نیمه عمر ۲۱-۱۸ روز دارد چند هفته طول می کشد که پس از سوء تغذیه مقدار آن کم شود ولی از پره آلبومین در بیماران سرپایی برای ارزیابی وضعیت پروتئین بیمار می توان استفاده کرد.

بر اساس یک جدول استاندارد در هر فرد بر اساس سن، جنس، وزن و قد بیمار مقدار انرژی مصرف پایه یا Basal Energy Expenditure (BEE) محاسبه می شود و در اکثر بیماران بستری یا سرپایی ۱/۳ تا ۱/۲ ×BEE می شود تا مقدار انرژی مورد نیاز محاسبه شود یک راه ساده تر محاسبه انرژی مورد نیاز عبارت است از Ideal body weigt IBW یا وزن حقیقی وزن خشک × Kcal ۲۵-۲۰ .

IBW وزن ایده ال است که بر طبق یک جدول محاسبه می شود چون اغلب بیماران بستری در ICU مایع زیاد می گیرند اغلب دچار ادم هستند و وزن را بالاتر از واقعیت نشان می دهند. **و در کل در بیماران بستری در ICU وزن خشک× 15-20cal محاسبه می شود.**

در اکثر بیماران که در فاز کاتابولیک قرار دارند و عملکرد کلیه سالم است دوز توصیه شده پروتئین 1.5gr/kg در روز است و اگر فرد دچار هیپربیلی روبینمی یا ازوتمی است مقدار آن باید کم شود.

◆ حمایت تغذیه خوراکی EN=Entral Neatrition:

شامل یک رژیم غذائی خوراکی با غذاهای معمول است مثل: مکمل های پروتئینی مثل پودرکازئین+ مولتی ویتامین و مینرال+ ریز مغذی ها معمول مثل روی، مس، ویتامین D, B12, B6 می تواند بسیاری از مواد مورد نیاز بیمار را تأمین کند و حتی می توان تا چندین ماه از آنها استفاده کرد.

نکته: در برخی بیماران که دستگاه گوارش سالم دارند ولی قادر به تغذیه خوراکی نیستند مثل کسانی که زیر دستگاه ونتیلاتور قرار دارند و یا دمانس، دیسفاژی، تروما یا سوختگی توصیه می شود که از نظر طبی و شرایط بیمار اجازه می شود مواد غذایی از طریق لوله NGT داده شود و حتی می توان از لوله های گاستروستومی- نازوژونال و یا آنتروستومی هم استفاده کرد.

تغذیه با لوله معده ای را می توان هم بصورت بولوس هم بصورت مداوم انجام داد ولی در لوله روده باریک بهتراست بصورت مداوم و آهسته با کمک پمپ انجام داد.

در افرادی که تحت تغذیه خوراکی (EN) قرار می گیرد نسبت به تغذیه وریدی Parentral Nutrition (PN) از عملکرد بهتر روده، عوارض عفونی کمتر، کاهش عوارض بیماری و کاهش مرگ و میر برخوردار هستند.

توصیه می شود در بیماران بستری در ICU در طی ۳-۱ روز پس از بستری شدن EN شروع شود ولی دیده شده که اغلب بیماران بستری در ICU فقط ۷۰-۶۰٪ میزان تغذیه EN را دریافت می کنند که به دلایل زیر می باشد:

- عدم تحمل تغذیه لوله ای
- باقی ماندن زیاد مواد در معده

- استفراغ
- اسهال
- جابجای لوله
- قطع تغذیه برای انجام تست های آزمایشگاهی

نکته: عارضه اصلی تغذیه روده ای اسهال است که اغلب بدلیل مصرف آنتی بیوتیک عفونت، استامینوفن یا داروهای حاوی سوربیتول.

سایر عوارض: آسپیراسیون مواد به داخل ریه، سینوزیت ، احساس ناراحتی بیمار، آسیب به مخاط حنجره و مری، آسیت پوست و سلولیت محل لوله گذاری، **هیپرگلیسمی** اختلالات الکترولیتی.

تغذیه وریدی Total Parentral Neutrition

:TPN

اساس استفاده از این روش عدم توانایی بیمار در دریافت تغذیه روده ای یا دهانی است.

اندیکاسیون های TPN:

۱- بیماران دچار نارسائی روده مثل: سندرم روده باریک، اختلال حرکتی، ایلئوس شدید، شدید IBD

۲- بیمارانی که احتمال می دهیم بدلیل شرایط بالینی در طی ۱۰-۷ روز آینده قادر به تغذیه دهانی یا EN نمی باشند.

۳- بیماران بستری در ICU در فاز کاتابولیک شدید که احتمال داشتن تغذیه دهانی در ی ۵-روز آینده ندارند بدین معنا که در بیماران بستری در ICU پس از روز سوم یا چهارم می توانTPN را شروع کرد نه از روز اول.

۴- بیمارانی که از قبل دچار سوء تغذیه متوسط تا شدید بوده اند و در حال حاضر امکان تغذیه دهانی به هر دلیل ندارند.

کنترااندیکاسیون تغذیه وریدی PN:

۱- دستگاه گوارش سالم است و امکان تغذیه روده ای وجود دارد

۲- اگر نیاز به تغذیه وریدی برای مدت ۵ روز یا کمتر تخمین زده می شود

۳- بیمارانی که در روز شروع PN دچار هیپرگلیسمی شدید یا اختلالات الکترولیتی هستند و یا بیمار قادر به تحمل اضافه حجم مایعات نداشته باشد

۴- Sepsis شدید و یا عدم پایداری شدید همودینامیک

۵- امکان قرار دادن یک راه وریدی ویژه برای تغذیه وریدی (TPN) وجود نداشته باشد

۶- خود بیمار یا سرپرست بیمار رضایت به انجام TPN نداشته باشد

TPN را می توان هم از طریق وریدهای محیطی هم سانترال انجام داد که اگر TPN طولانی مدت مورد نیاز است وریدهای مرکزی بهتر می باشند.

مواد موجود در محلولهای TPN عبارتند از: دکستروز، اسیدهای آمینه، امولسیون لیپید، الکترولیت، ویتامین و مواد معدنی (کلسیم، منیزیم، P، K، Na)

این محلول باید در طی ۲۴ ساعت تزریق شود و با توجه به محتویات محلول روزانه با تزریق ۱/۵-۱ لیتر محلول میتوان به اهداف کالری و اسیدآمینه مورد نیاز است یافت.

جهت پیشگیری از هیپرگلیسمی توصیه به اندازه گیری قند روزانه و اگر لازم بود دوبار در روز می شود و قند خون بین حداقل ۸۰ و تا حداکثر ۱۵۰-۱۳۰ حفظ شود.

نکته: مشخص شده که تغذیه دهانی (EN) در مقایسه با TPN فواید زیر را دارد: ارزانتر، حفظ عملکرد روده، عوارض مکانیکی و متابولیک کمتر، شیوع عفونت بیمارستانی کمتر

نکته: درصد زیادی از بیماران بستری در ICU که تحت درمان EN یا TPN قرار می گیرند دچار کمبود مواد ریزمغذی می شوند مثل: روی، سلنیوم، ویتامین D, E, C که این امر سبب تشدید نقص ایمنی، اختلال در ترمیم زخم و بهبود بالینی می شوند. مثلا روی و مس در افراد دچار سوختگی ، زخم بزرگ و دفع گوارشی شدید حتما کم است و یا کسانی که دیورتیک مصرف می کنند حتما کمبود تیامین دارند.

عوارض TPN:

۱- **فلبیت:** خصوصا در هنگام استفاده از وریدهای محیطی که می توان با اضافه کردن هیدروکورتیزون و هپارین به درمان کمک کرد.

۲- **تغییرات الکترولیتی** که می توان با اضافه کردن موارد لازم آنها را اصلاح کرد

۳- **هیپرتری گلیسیریدمی**

۴- **عوارض مکانیکی در TPN** از راه وریدهای مرکزی مثل: پنوموتوراکس، هموتوراکس و ترومبوز

۵- **عفونت محل کاتتر و عفونت سیستمیک** خصوصا در TPN سانترال غیر ورید ساب کلاوین

۶- **هیپرگلیسمی** (<140-180) : که می توان از دکستروز ۵٪ بجای ۱۰٪ استفاده کرد و اگر لازم انسولین استفاده کرد.

نکته: توصیه می شود که حتما به محلول های TPN اسید آمینه گلوتامین که مورد نیاز دستگاه ایمنی است اضافه شود خصوصا در بیماران بستری در ICU.

در بیماران به شدت کاتابولیک خصوصا بستری در ICU بهتر است از ایجاد حالت hyperalimentation یا استفاده از مقادیر بالای کالری ، کربوهیدرات و چربی و اسید آمینه جلوگیری کرد چون می تواند باعث

عوارض زیر شود:

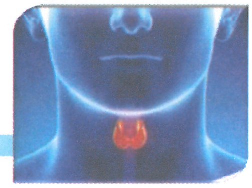
- تولید زیاد CO_2
- ازوتمی
- هیپوگلیسمی
- آسیب و استئاتوز کبدی
- تغییرات الکترولیتی

Refeeding syndrome: سندرم تغذیه مجدد

حالتی است که در آن فردی از قبل دچار سوء تغذیه شدید و یا کمبود مواد مغذی بوده است مثل الکلیسم مزمن، سوء تغذیه قبلی بدلیل فقر، کمبود الکترولیت ها و یا درمان طولانی مدت با محلول های قندی ساده و اکنون که تحت TPN قرار می گیرند با تجویز مجدد دوز بالای دکستروز مقدار ترشح انسولین اندوژن ناگهان بالا می رود و سبب شیفت الکترولیت ها مثل P, Ma, Na, K به داخل سلول می شوند و سطح تیامین خون که در کاتابولیسم قند شرکت دارند نیز کم می شود. و علائم کمبود تیامین (نارسائی قلب، گلوسیت، آتاکسی، نیستاگموس، کنفوزیون و اختلال حسی، حرکتی اعصاب) ایجاد خواهد شد. از طرفی سطح بالای انسولین می تواند باعث احتباس سدیم شود و نارسائی قلب را تشدید کند.

> راه های پیشگیری از سندرم تغذیه مجدد: شروع TPN با غلظت های پایین دکستروز و تجویز دوز های بالاتری از P, Mg, K و تیامین.

فصل ۸



اندوکرینولوژی دستگاه تناسلی مردان

در مردان اثر LH روی سلول های لیدیگ، موجب تولید تستوسترون می شود و FSH با اثر روی سلول های سرتولی در توبول های سمینیفر، اسپرم سازی انجام میدهد. LH، توسط اثر فیدبک منفیِ تستوسترون بر هیپوفیز و هیپوتالاموس مهار میشود و FSH توسط اثر فیدبک منفیِ استروئیدهایِ گنادها و Inhibin(مترشحه توسط سلول های سرتولی) مهار میشود.

◆ هیپوگنادیسم :

کمبود تستوسترون و اختلال اسپرماتوژنز، باعث هیپوگنادیسم میشوند.

در حالت عادی تستوسترون رشد مجاری **مولرین را مهار و رشد مجاری ولف را تحریک می کند** و دستگاه تناسلی مردانه می شود.

همچنین **تستوسترون برای ظاهر شدن صفات ثانویه جنسی لازم است**.تظاهرات بالینی کمبود آندروژن به زمان، شروع و شدت کمبود بستگی دارد:

- ✓ **اگر به هرعلتی در جنین مذکر (46XY) قبل از هفتهٔ ۶ دوران جنینی** به صورت اولیه یا **ثانویه، آندروژن نداشته باشیم**، دستگاه تناسلی اولیه خود به خود به دستگاه تناسلی مونث تمایز می یابد و منجر به **هرمافرودیسم کاذب در مردان** میشود.
- ✓ **اگر تستوسترون در اواخر جنینی کاهش یابد (بعد از ماه هفتم) به علت عدم رشد گوبرناکولوم، باعث کریپتورکیدیسم یا میکروپنیس می‌شود.**
- ✓ **اگر قبل از بلوغ کاهش یابد، کاهش بلوغ جنسی ایجاد می‌شود.** رشد کم عضلانی، کاهش موهای بدن، صداهای زیر و ظریف و **رشد اندام ها بیشتر از طول قد به وجود می آید** ، طول arm span در اینها زیاد می‌شود.

یعنی فاصلهٔ بین انگشتان میانهٔ دو دست در حالتی که دست‌ها باز باشند، بیش از ۵cm از طول قد آنها بلندتر است(نسبت یونوکوئید)، چون اندام‌ها بیشتر رشد می‌کنند ولی ستون فقرات رشد طبیعی دارد. چهرهٔ خواجایی (enucleation) پیدا می‌کنند. دست و پا بیشتر از ستون فقرات رشد می‌کنند.

- ✓ **اگر بعد از بلوغ** آندروژن ها کاهش یابد، شایعترین علامت کاهش لیبیدو، کاهش انرژی و چین های اطراف چشم و ریزش موهای صورت است. حتی ممکن است استئوپروز و flashing در این افراد دیده شود.

(موهای سر و ابرو و مژه تحت تاثیر هورمون رشد است. موهای اگزیلاری و پوبیس تحت کنترل آندروژن های آدرنال است که در جنس مذکر و مونث وجود دارد. موهای صورت , سینه و بخش فوقانی شکم تحت کنترل آندروژنهای بیضه است که در جنس مذکر دیده می شود.)

علل کمبود آندروژن

۱ – اختلال Central

(هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک) یا ثانویه : ↓LH ↓FSH ↓T

a. سندرم کالمن :

یک بیماری ارثی است که نورون مترشحه GnRH و نورون مسؤول بویایی از محل اولیه به محل اصلی مهاجرت نمی کند. پس بیمار اختلال بویایی هم دارد. (به صورت آنوسمی یا هیپوسمی)

اینها **بیضه کوچک و نرم و حالت لاستیکی** rubbery دارند و میکروفالوس دارند.

b. پرولاکتین بالا :

هر وقت هیپوگنادیسم مرکزی داشتیم باید **پرولاکتین** چک شود. پرولاکتین روی FSH ، LH ، GnRH اثر منفی دارد. همچنین بر اثر تستوسترون روی ارگان هدف هم، اثر منفی دارد:

↓LH ↓FSH ↓T ↑PRL

c. **بیماری مزمن** (همراه با کاهش وزن شدید) مثل **کانسر و ایدز و TB** در اینها ↓LH ↓FSH ↓T می‌باشد.

۲ – هیپوگنادیسم اولیه

(هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک): LH ↑ FSH ↑ T ↓

a. کلاین فلتر :

در ۰/۱٪ جنین های مذکر زنده دیده می شود. 47XXY هستند. قد بلند + چاقی + ژنیکوماستی + بیضه های کوچک و **سفت** و بقیه علائم هیپوگنادیسم را دارند. (T ↓، FSH ↑ وLH ↑)

قطر بیضه ها زیر ۲ سانتی متر هستند. (نرمال بالای ۳/۵ سانتی متر)

همچنین **آزواسپرمی** دارند .

تزریق تستوسترون می‌تواند صفات ثانویه را برگرداند اما روی باروری تأثیر ندارد.

b. دیستروفی میوتونیک : تنها بیماری نورولوژیک است که باعث ریزش مو (کچلی) می شود(تمپورال آتروفی) .

c. کریپتورکیدیسم : ۳٪ بچه های پسر در هنگام تولد مبتلا هستند که در یک سالگی به ۰/۷۵٪ می رسد . در بچه های دارای این اختلال مشکل اصلی در گوبرناکولوم بیضه است. ساخت T در این بیماران طبیعی است و اگر به این بیماران βhCG یا LH بدهیم تستوسترون بالا می رود، ولی **سلولهای سمینیفر اختلال دارند و نمی توانند اسپرم بسازند .**

ریسک **نازایی و کانسر** در بیضه‌های نهفته بیشتر است.

d. آنورکی دو طرفه :

بیماری **اتوایمیون اکتسابی** است و پسر بچه **درست قبل از تولد یا چند ماه بعد بیضه هایش را از دست می دهد.**

اسکروتوم کاملاً خالی است. **بعد از تجویز** βhCG هم T در **این بیماران بالا نمی رود (بر خلاف کریپتورکیدیسم).**

e. نارسایی اکتسابی :

در سنین بالا ممکن است به هر علتی بیضه از بین برود(رادیوتراپی، تروما، بد خیمی). فرد سابقه قبلی سلامت جنسی دارد و اندازه بیضه ها نرمال است، ولی **قوام بیضه ها ممکن است نرم باشد.**

۳– نقایص هورمونی یا گیرنده

a. Testicular Feminization (TF)

این افراد به طور ژنتیکی **گیرنده آندروژن در بافت** ندارند. مقاومت هورمونی و **ژنوتیپ** 46XY دارند. T ↑، FSH ↑ و LH ↑

می‌باشد و یک نوع هرمافرودیسم کاذب مردانه است.

بیضه وجود دارد که در ناحیه اینگوینال است و گاهی با فتق اشتباه میشود و تا حدی هم T ترشح می کند. این ها خانم هایی هستند که واژن کوتاهی دارند و رحم ندارند و لوله فالوپ هم ندارند. پستانها بزرگ می باشند. دستگاه تناسلی خارجی طبیعی دارند.

موی زیر بغل و پوبیس ندارند.

این بیماری درمان ندارد. **باید بیضه ها خارج گردند**، چون احتمال سرطان بالاست.

b. کمبود 5 – α Reductase :

این آنزیم T را به DHT تبدیل می کند. پس در این بیماران فرم فعال T وجود ندارد. تنها مشکل این افراد **هیپوسپادیازیس یا اسکروتوم دو شاخه است** BIFID SCROTUM مشکل دیگری ندارند و باروری نرمال است.

نحوه برخورد با هیپوگنادیسم مردانه

۱) LH ↓ FSH ↓ T ↓ :

هیپوگنادیسم مرکزی (هیپوگنادوتروپیک) است ← اولین قدم چک پرولاکتین است و در قدم بعد Brain MRI انجام میدهیم (جهت R/O هیپوگنادیسم Central).

۲) LH ↑ FSH ↑ T ↓ :

هیپوگنادیسم اولیه است← **اولین قدم معاینه بیضه** است.

a. **اگر بیضه در اسکروتوم نباشد** تشخیص با تست βhCG است، که اگر T بالا رفت کریپتورکیدیسم، و اگر بالا نرفت آنورکیا داریم.

b. **اگر بیضه درون اسکروتوم باشد :**

اگر بیضه ها کوچک و سفت است کاریوتیپ چک می کنیم. ولی اگر اندازه بیضه ها نرمال ولی قوام آنها نرم باشد نوع اکتسابی است.

بیضه با قطر بالای 3.5cm و قوام طبیعی یا نرم باشد نشانه کم کاری اولیه و اکتسابی بیضه‌ها ست ولی اگر قوام سفت و قطر زیر 2cm باشد نشانه کلاین فلتر است.

۳) FSH ↑ یا نرمال، T نرمال و LH نرمال :

اسپرموگرام انجام می دهیم ← اگر اسپرم نداشت برای افتراق انسداد مجاری وازودفران از فقدان اسپرم سازی بیضه، فروکتوز مایع منی را چک می کنیم (فروکتوز از سمینال وزیکول ترشح می گردد).

a. اگر فروکتوز نداشت، انسداد یا فقدان وازودفران و سمینال وزیکول است.

b. اگر فروکتوز داشت، مشکل وزیکول سمینال نیست و باید بیوپسی از بیضه صورت گیرد.

درمان: جایگزینی اندروژن است :

- اگر قصد، ایجاد صفات ثانویه جنسی است (در نوع مرکزی و درنوع اولیه) T تزریقی می دهیم :

عوارض تستوسترون : آکنه، احتباس آب، اریتروسیتوز و به ندرت آپنه خواب.

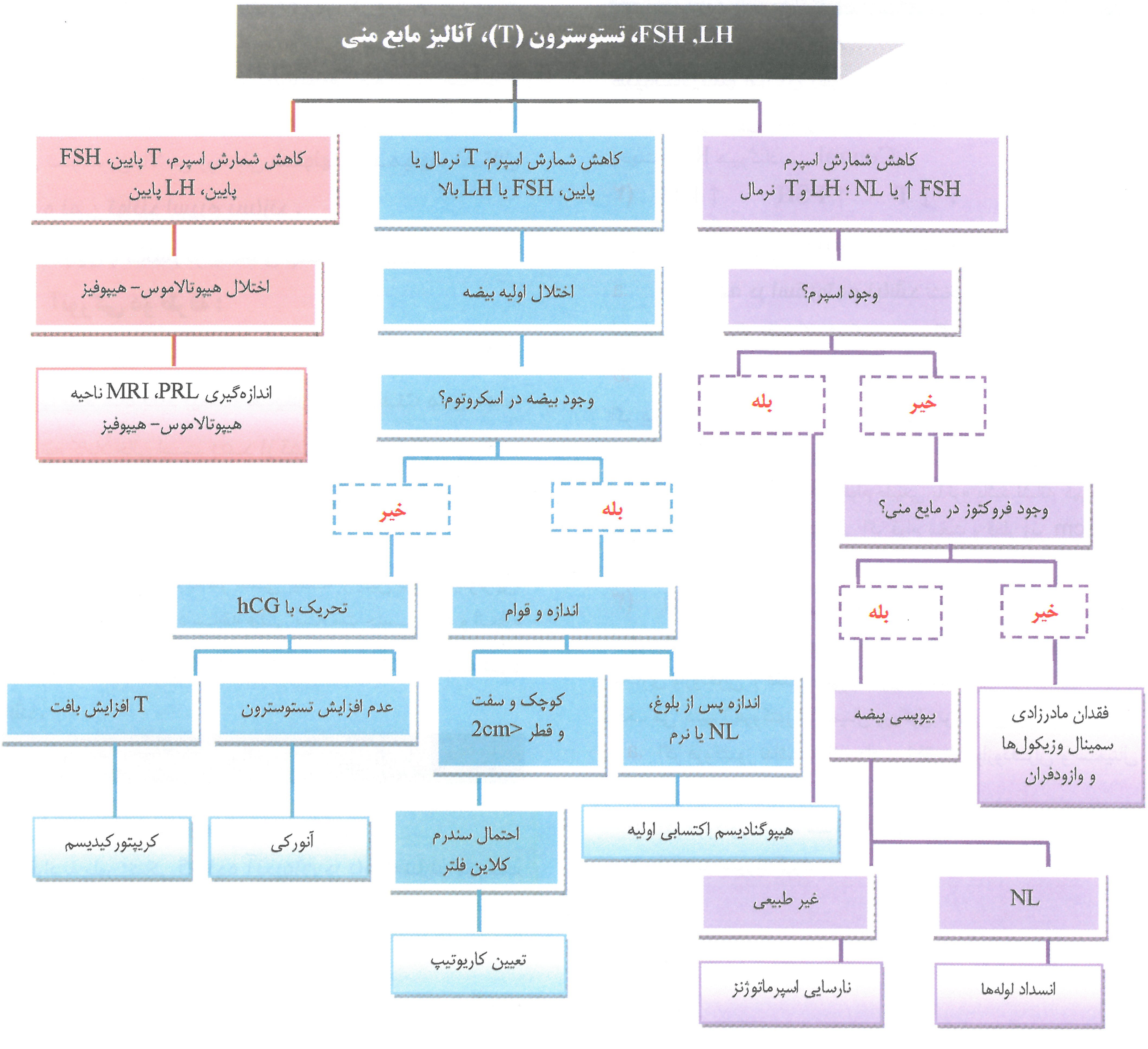
منع تستوسترون : کانسر پروستات، BPH، سن بالا، اریتروسیتوز، آپنهٔ خواب

- اگر قصد بچه دار شدن دارد (در نوع مرکزی) باید GnRH ضربانی تجویز گردد. در نوع اولیه این درمان بی‌فایده است.

ناباروری در مردان: تقریبا ۱۵٪ زوجها نابارور هستند که ۴۰٪ عامل مرد ۴۰٪ زن و ۲۰٪ هر دو هستند. علل مردانه: نقایص اسپرم سازی، اختلالات هیپوتالاموس و هیپوفیز، یا اندروژن و گیرنده اندروژن، پرکاری یا کم کاری تیروئید، اصلاحات آدرنال و سایر بیماری‌های سیستمیک، اختلالات مجاری اسپرمی سمینال وزیکول، پروستات، انترال رتروگراد، هیپواسپادیاس.

درمان: اگر اشکال در محور هیپوتالاموس، هیپوفیز باشد اگر تمایل به بارداری وجود داشته باشد با GnRH درمان می‌شوند که با پمپ و یک الگوی ضربان‌دار زیر جلدی تجویز می‌شود ولی اگر تمایل به بارداری نداشته باشد با تزریق تستوسترون صفات ثانویه جنسی برقرار می‌شود. ولی اگر اختلال در بیضه باشد می‌توان از روش‌های غلیظ کردن اسپرم، IVF و یا لقاح آزمایشگاهی استفاده کرد.

اپروچ به هیپوگنادیسم



ژنیکوماستی

بزرگ شدن خوش خیم **جزء غددی پستان** در جنس مذکر را ژنیکوماستی می گویند (چربی نیست)

علت آن عدم تعادل استروژن و آندروژن در سطح بافت پستان است. یا استروژن زیاد شده یا آندروژن کم شده است. یا حساسیت به آندروژن کم شده و یا حساسیت به استروژن زیاد شده است.

اغلب **دو طرفه** و اطراف آرئول است. **نرم** است و چسبندگی ندارد اما در سرطان، سفت و چسبنده و یک طرفه و نامنظم است.

این اختلال اغلب در سه دوره فیزیولوژیک است :

۱- **دوران نوزادی** : به علت تماس با استروژن مادری

۲- **دوران بلوغ** : که اغلب ظرف یکسال بر طرف می گردد. (بعلت ↑فعالیت آدرنال) در ۷۵٪ پسرها در زمان بلوغ دیده می‌شود

۳- **در افراد مسن** (۵۰ - ۸۰ سالگی) چون فعالیت بیضه ها کم می شود. در یک سوم افراد مسن دیده می‌شود.

نکته: در انواع فیزیولوژیک، پستان نرم است و درد وجود ندارد و اغلب دو طرفه است.

علل پاتولوژیک ژنیکوماستی :

۱. **سیروز:** چون استروژن متابولیزه نمی‌شود.
۲. کانسرهای بیضه و آدرنال
۳. هیپوگنادیسم اولیه یا ثانویه
۴. بیماری های کبدی
۵. دیالیز مزمن (CRF)
۶. **هیپرتیروئیدی**
۷. مصرف استروژن یا آنتی آندروژن (فلوتامید، اسپیرنولاکتون و...)
۸. تولید اکتوپیک hCG

نکته : در افراد بزرگسال مبتلا به ژنیکوماستیِ بدون علامت، ارزیابی های زیر ضروری است :

۱- مصرف الکل یا دارو
۲- هیپوگنادیسم
۳- اختلال عملکرد کلیه، کبد، ریه، تیروئید

• اگر تمام موارد فوق نرمال باشد و فرد بزرگسال ژنیکوماستیِ دردناک و پیش رونده داشته باشد، بررسی میزان **تستوسترون، استروژن**، hCG و LH ضرورت دارد. **ولی اگر تست‌های اولیه سالم بودند نیاز به اقدامی ندارد**

آزمایشات درخواستی برای تشخیص علت ژنیکوماستی:

✓ تستوسترون
✓ استروژن (E2)
✓ LH، FSH
✓ hCG

ژنیکوماستی دوران بلوغ اغلب دوطرفه است و پستان‌ها حساس و دردناک هستند توده قابل لمس سفت و متحرک است برعکس کانسر پستان که اغلب یکطرفه سفت و Fixed و بدون درد است. ژنیکوماستی دوران بلوغ اغلب در مدت یکسال برطرف می‌شود.

◆ نحوه برخورد با ژنیکوماستی :

۱) **اگر ↑hCG باشد:**

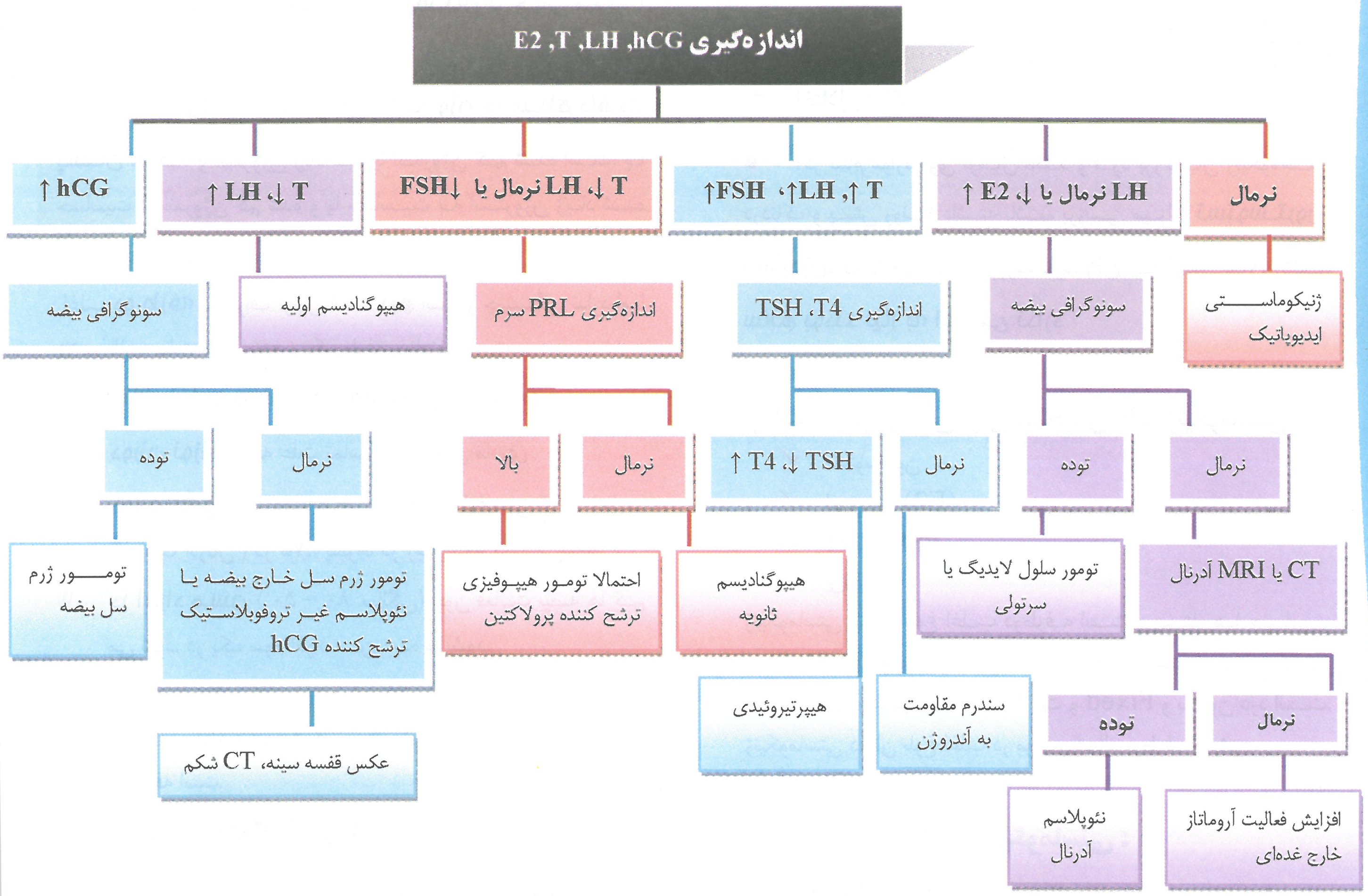
اولین قدم سونوگرافی بیضه است، اگر در سونوگرافی توده بیضه داشت احتمالا ژرم سل است و باید **اینگوینال ارکیدکتومی** شود. اما اگر نداشت، **CT شکم و CXR** به منظور یافتن **سرطان خارج بیضه** انجام می شود.

۲) **اگر ↑ LH , ↓ T باشد: هیپوگنادیسم اولیه** (مثل کلاین فلتر) مطرح است.

۳) **LH نرمال یا ↓، ↓ T :**

هیپوگنادیسم مرکزی مطرح است، باید **پرولاکتین** چک شود. اگر بالا باشد، پرولاکتینوم مطرح است و اگر نرمال باشد، هیپوگنادیسم ثانویه است.

اپروچ به ژنیکوماستی



۴) **LH بالا و T بالا و FSH↑** ⇐ اقدام بعدی چک TSH است. اگر هیپرتیروئیدی نداشت، مقاومت به آندروژن مطرح است.

۵) **LH نرمال ، T نرمال ، استروژن بالا :** **سونوگرافی بیضه** انجام می دهیم. اگر توده داشتیم تومور سرتولی یا لیدیگ مطرح است، اما اگر توده نداشتیم **CT شکم و بررسی آدرنال** انجام میدهیم .

۶) **LH نرمال، T نرمال ، استروژن نرمال:** ژنیکوماستی ایدیوپاتیک که شایع ترین فرم ژنیکوماستی است

درمان: براساس علت صورت می‌گیرد:

درمان نوع ایدیوپاتیک :

۱. قطع داروهای مسؤول یا تصحیح اختلال زمینه ای.
۲. آنتی استروژن (تاموکسی فن) به مدت ۳ ماه می دهیم، اگر بعد از ۶ ماه از قطع تاموکسی‌فن پستان کوچک نشد، درمان جراحی از نظر زیبایی انجام می شود.

نکته: اگر ژنیکوماستی **بیش از یکسال طول بکشد،** معمولا یک جزء فیبروتیک دارد و به درمان دارویی جواب نمی دهد، لذا جراحی میکنیم.